

TRAITEMENT PAR
Mycophénolate mofétil (CellCept®) et acide mycophénolique
sous forme de mycophénolate sodique (Myfortic®)
ou un médicament générique



GUIDE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

INFORMATIONS SUR LES RISQUES LIES A UNE GROSSESSE ET/OU UN PROJET DE CONCEPTION



Ce guide a pour objectif de présenter les informations sur les risques de tératogénicité (risques de malformations congénitales et d'avortements spontanés) associés aux médicaments contenant du mycophénolate, ainsi que les mesures qui doivent être prises afin de réduire ces risques.

Il facilitera vos discussions afin :

- d'apporter à votre patiente susceptible de procréer, ou à votre patient, les recommandations en matière de contraception adaptées au niveau de risque,
- de discuter de la nécessité de planifier toute grossesse afin d'envisager ce projet dans les meilleures conditions.

Ce guide résume les informations importantes concernant le risque tératogène du mycophénolate ; il est recommandé de consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les informations complètes sur ce médicament.

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de mycophénolate, sous l'autorité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

VERSION 2-JUIN2018

LE GUIDE MYCOPHÉNOLATE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ



Ce document vous apporte des informations sur :

- les recommandations en matière de contraception chez les patientes susceptibles de procréer et traitées par du mycophénolate : utilisation d'au moins une méthode contraceptive efficace.
- les recommandations en matière de contraception chez les patients de sexe masculin traités par du mycophénolate : utilisation d'une méthode contraceptive efficace chez le patient ou ses partenaires féminines (et non plus chez les deux)
- l'accord de soin qui doit être remis à votre patiente susceptible de procréer et dont la signature devient annuelle.

Les informations qui figurent dans ce document sont également reprises dans le guide destiné aux patients, que vous devez remettre à votre patient(e) au moment de la prescription d'un médicament contenant du mycophénolate.

Sommaire

- 1** Vous suivez une femme traitée par un médicament contenant du mycophénolate
 - a)** Quels sont les risques ?
 - b)** Quelles sont les informations importantes ?
- 2** Vous suivez un homme traité par un médicament contenant du mycophénolate
 - a)** Quels sont les risques potentiels ?
 - b)** Quelles sont les informations importantes pour lui et sa partenaire ?
- 3** Informations importantes pour tous vos patients
- 4** En résumé : informations à donner aux patients concernés
- 5** Déclaration des effets indésirables



Votre patiente est concernée si elle est :

- Une femme susceptible de procréer¹,
- Une femme enceinte.

Si votre patiente est dans l'impossibilité organique de procréer, précisez sur l'ordonnance qu'elle n'est donc pas concernée par l'accord de soins.

a) Quels sont les risques ?

Le mycophénolate augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales.

Une revue cumulative des données d'exposition chez des **femmes traitées par mycophénolate** a montré un taux de 45 à 49 % d'avortement spontanés, comparé à un taux de 12 à 33 % rapporté chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par d'autres immunosuppresseurs.

Un taux de 23 à 27 % de malformations a été rapporté chez les **enfants nés de patientes exposées au mycophénolate pendant la grossesse**, comparé à un taux de 4 à 5 % chez les enfants nés de patientes ayant bénéficié d'une transplantation et traitées par d'autres immunosuppresseurs (dans la population générale le taux de malformation rapporté est de 2 à 3 %).

Les malformations les plus fréquemment rapportées sont des anomalies de l'oreille (oreille externe/moyenne anormalement formée ou absente, atrésie du conduit auditif externe), de la face (fente labiale, fente palatine, micrognathie, hypertélorisme des orbites), de l'oeil (colobome), une cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire, une polydactylie ou une syndactylie, des malformations trachéo-œsophagiennes (atrésie de l'œsophage), du système nerveux (spina bifida) et des anomalies rénales.

En raison des risques de malformations congénitales et d'avortements spontanés, le mycophénolate ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui pourrait débiter une grossesse. La seule exception est l'absence d'alternative disponible pour prévenir le rejet de l'organe transplanté ou traiter la pathologie de votre patiente.

¹ Une patiente susceptible de procréer est définie comme une patiente en âge de procréer en excluant les patientes dans l'impossibilité organique de procréer : ménopause précoce, les patientes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie, les patientes présentant un génotype XY, un syndrome de Turner ou une agénésie utérine, les patientes prépubères...



b) Quelles sont les informations importantes ?

Tests de grossesses à réaliser

Il est recommandé que les femmes susceptibles de procréer disposent de deux tests de grossesse négatifs (sanguin ou urinaire) réalisés à 8 - 10 jours d'intervalle, avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL avant le début du traitement, afin de vérifier l'absence de grossesse en cours.

S'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième test devra être réalisé 8 à 10 jours plus tard.

Pendant le traitement de votre patiente, d'autres tests de grossesse pourront être prescrits (après un écart/oubli dans la contraception ou en cas de cycles menstruels irréguliers par exemple).

Contraception

Afin d'éviter toute grossesse au cours du traitement, votre patiente doit utiliser au moins une méthode de contraception efficace avant de commencer son traitement par le mycophénolate, au cours de son traitement et pendant les 6 semaines suivant l'arrêt du médicament, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. Deux méthodes de contraception réduisent davantage le risque de survenue d'une grossesse et sont recommandées mais pas obligatoire.

Grossesse ou suspicion de grossesse

Il est important de rappeler à votre patiente que si elle pense être enceinte ou qu'elle pourrait l'être au cours de son traitement par le mycophénolate ou au cours des 6 semaines suivant l'arrêt de ce traitement, elle doit vous consulter immédiatement.

Projet de grossesse

Si votre patiente envisage d'être enceinte, **rappelez-lui que sa grossesse doit être bien planifiée**, afin de prendre en considération son état de santé actuel et son traitement.

En cas de grossesse, suspicion de grossesse ou projet de grossesse, rappelez à votre patiente qu'elle **NE DOIT PAS ARRÊTER de prendre son traitement par le mycophénolate ou sa contraception avant d'en avoir parlé avec vous**. Si elle arrête son traitement, cela peut nuire gravement à son état de santé.

Formulaire d'accord de soin

Les informations que vous communiquerez au cours de la discussion avec votre patiente sont reprises dans le guide destiné aux patients et la notice patient.

En outre pour les femmes susceptibles de procréer, un formulaire d'accord de soins devra être complété et signé par vous-même et votre patiente.

L'original de ce formulaire est à conserver dans le dossier de la patiente et une copie doit être remise à la patiente. Celle-ci devra présenter ce formulaire au pharmacien car cela **conditionnera la délivrance du médicament par le pharmacien**.

La signature de cet accord de soins est **annuelle**.

2

Vous suivez un homme traité par un médicament contenant du mycophénolate

a) Quels sont les risques potentiels ?

Les données cliniques disponibles n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par un médicament à base de mycophénolate.

Cependant, le mycophénolate est génotoxique et un risque ne peut pas être totalement exclu.

b) Informations importantes pour l'homme traité dont la partenaire est susceptible d'être enceinte

Contraception

Par précaution, il est recommandé que l'homme ou sa partenaire utilisent une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant au moins les 90 jours qui suivent la dernière prise de mycophénolate.

Projet de grossesse

Si votre patient désire avoir un enfant, rappelez-lui qu'il est important qu'il vous en informe. Vous discuterez avec lui des risques et du traitement le plus approprié.

Grossesse ou suspicion de grossesse chez sa partenaire

Si la partenaire de votre patient pense être enceinte au cours du traitement de ce dernier et au cours des 90 jours suivant l'arrêt du traitement, rappelez à votre patient qu'il est important qu'il vous en informe afin que vous lui indiquiez la conduite à tenir.

Don de sperme

Votre patient ne doit pas faire de don de sperme pendant son traitement par mycophénolate et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté son traitement.

3

Informations importantes pour tous vos patients

Vos patients ne doivent pas donner leur sang pendant le traitement par le mycophénolate et pendant au moins 6 semaines après avoir arrêté le traitement.

Pensez à rappeler à votre patient(e) que ce médicament lui a été personnellement prescrit et qu'il ne doit pas le donner à d'autres personnes. A la fin du traitement, lui demander de rapporter tout médicament non utilisé à son pharmacien.

Le guide patient

- Le remettre aux patients et répondre à toutes leurs questions et préoccupations

Prévention d'une grossesse (test de grossesse, contraception)

- Expliquer aux femmes traitées que le mycophénolate augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales ; expliquez l'importance des tests de grossesse, les méthodes de contraception au cours du traitement par mycophénolate.
- Expliquez à vos patientes susceptibles de procréer les points suivants :
 - une contraception efficace (avant et pendant le traitement par mycophénolate et durant les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement pour les femmes) doit être utilisée. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception est recommandée afin de réduire le risque d'échec de la contraception et de grossesse accidentelle.
 - **un formulaire d'accord de soins devra être complété et signé par vous-même et votre patiente.** L'original de ce formulaire est à conserver dans le dossier de la patiente et une copie doit être remise à la patiente. Celle-ci devra présenter ce formulaire au pharmacien car cela **conditionnera la délivrance du médicament par le pharmacien.** La signature de cet accord de soins est annuelle.
- Expliquer aux hommes traités que les données cliniques disponibles, bien que limitées, n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales ou d'avortements spontanés pour sa partenaire. Cependant, un risque ne peut être totalement exclu. **Par précaution**, il est recommandé que l'homme ou sa partenaire utilisent une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant au moins les 90 jours qui suivent la dernière prise de mycophénolate.

Projet/Survenue d'une grossesse

- Demander aux patients traités par mycophénolate de vous informer de tout projet de grossesse, afin que vous puissiez discuter avec eux des risques et du traitement le plus approprié.
- Avertir les patientes qu'elles **ne doivent pas interrompre leur contraception** par elles-mêmes en cas de désir de grossesse.
- Avertir les patients qu'ils **ne doivent pas interrompre leur traitement par mycophénolate** par eux-mêmes en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse ou de désir de grossesse.
- Insister auprès des patients sur la nécessité de vous consulter immédiatement en cas de suspicion de grossesse ou de grossesse

Recommandations générales

- Indiquer aux patients traités par mycophénolate qu'ils ne doivent pas donner leur sang au cours du traitement et durant les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement.
- Indiquer aux hommes qu'ils ne doivent pas donner leur sperme au cours du traitement par mycophénolate et durant les 90 jours suivant l'arrêt du traitement.
- Indiquer aux patients que le mycophénolate leur a été personnellement prescrit, qu'ils ne doivent pas le donner à quelqu'un d'autre et qu'ils doivent rapporter la totalité du médicament non utilisé à leur pharmacien à la fin du traitement.



Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.



Les Professionnels de Santé doivent signaler tout cas d'exposition au mycophénolate pendant la grossesse (quelle qu'en soit l'issue) au laboratoire concerné :

| Dénomination | Exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché |
|--|--|
| MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg, comprimé pelliculé | BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 970 109 |
| MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg, comprimé pelliculé | EG LABO Pharmacovigilance et Information Médicale Tel : 01 46 94 86 86 |
| MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé | MYLAN SAS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 123 550 (Service & appel gratuits) |
| MYFORTIC® 180 mg, comprimé gastro-résistant MYFORTIC® 360 mg, comprimé gastro-résistant | NOVARTIS PHARMA SAS Information et Communication Médicales Tel : 01.55.47.66.00 |
| CELLCEPT® 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable CELLCEPT® 250 mg, gélules/ CELLCEPT® 500 mg, comprimés CELLCEPT® 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion | ROCHE Service d'Information Médicale et Pharmaceutique Tel : 01.47.61.47.61 |
| MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé ACIDE MYCOPHENOLIQUE SANDOZ 180 mg, comprimé gastro-résistant ACIDE MYCOPHENOLIQUE SANDOZ 360 mg, comprimé gastro-résistant | SANDOZ Information Médicale N° Vert : 0800 455 799 |
| MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 mg, comprimé pelliculé | TEVA SANTE Information médicale et Pharmacovigilance Service & appel gratuits: 0 800 513 411 |

Les documents de réduction du risque sont téléchargeables sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>), sur celui de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur les sites du Laboratoire Roche et des laboratoires de médicaments génériques.