ANSM - Mis à jour le : 20/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MYFORTIC 180 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide mycophénolique..... 180,00 mg

(sous forme mycophénolate sodique)

Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipient(s) à effet notoire :

Lactose : 45 mg par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé pelliculé rond, à bord biseauté, de couleur vert-jaune, avec la lettre "C" gravée sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Myfortic est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

4.2. Posologie et mode d'administration

La mise en œuvre et le suivi du traitement par Myfortic doivent être effectués par des médecins habilités à prendre en charge des patients transplantés.

Posologie

La dose recommandée est de 720 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1440 mg). Cette dose de mycophénolate sodique correspond, en équivalent d'acide mycophénolique (MPA), à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) de mycophénolate mofétil.

Pour toute information complémentaire concernant la correspondance des doses thérapeutiques du mycophénolate sodique et du mycophénolate mofétil, voir rubriques 4.4 et 5.2.

Chez les patients *de novo*, le traitement par Myfortic doit être débuté dans les 72 heures suivant la transplantation.

Populations particulières

Population pédiatrique

Les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour établir la sécurité et l'efficacité de Myfortic chez les enfants et les adolescents. Des données de pharmacocinétique limitées sont disponibles chez les enfants transplantés rénaux (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

La dose recommandée chez les patients âgés est de 720 mg deux fois par jour.

Insuffisants rénaux

Chez les patients présentant un retard de reprise de fonction du greffon rénal après la transplantation, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire 25 mL/min/1,73 m²) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et la dose journalière de Myfortic ne doit pas dépasser 1440 mg.

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients transplantés rénaux présentant une insuffisance hépatique sévère.

Traitement au cours des épisodes de rejet

Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (MPA) ; la modification de la dose ou l'interruption du traitement par Myfortic n'est pas nécessaire.

Mode d’administration

Myfortic peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les patients peuvent choisir l’une ou l’autre option, mais une fois ce choix effectué, les patients doivent s’y conformer (voir rubrique 5.2).

Afin de préserver l’intégrité de l’enrobage gastro-résistant, les comprimés de Myfortic ne doivent pas être écrasés. Dans les situations où il serait nécessaire d’écraser les comprimés de Myfortic, éviter l’inhalation de la poudre ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante. Ceci est lié aux effets tératogènes du mycophénolate.

4.3. Contre-indications

Myfortic est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique ou au mycophénolate mofétil, ou encore à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les femmes en âge de procréer n’utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces,
- en l’absence de test de grossesse négatif à l’initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d’éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6),

- pendant la grossesse sauf en l’absence d’alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6),

- chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, y compris Myfortic, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble davantage lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.

Les patients recevant Myfortic doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou toute autre manifestation de myélosuppression.

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myfortic, présentent un risque accru d’infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d’infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC figurent parmi les infections opportunistes. Ces infections sont souvent liées au degré d’immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent prendre en compte dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés présentant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. L’acide mycophénolique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

Des cas d’hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients recevant Myfortic en association avec d’autres immunosuppresseurs. Parmi ces cas, le relais d’un dérivé du MPA par un autre immunosuppresseur a permis d’obtenir une normalisation des taux d’IgG sériques. Un dosage du taux d’immunoglobulines sériques doit être effectué chez les patients présentant des infections récurrentes sous Myfortic. En cas d’hypogammaglobulinémie cliniquement significative et persistante, une prise en charge appropriée doit être envisagée, en tenant compte des effets cytostatiques potentiels de l’acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchectasie ont été rapportés chez des patients traités par Myfortic en association avec d’autres immunosuppresseurs. Dans certains de ces cas, le relais d’un dérivé du MPA par un autre immunosuppresseur a permis d’améliorer les symptômes respiratoires. Le risque de bronchectasie peut être lié à l’hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle ont également été rapportés (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d’examiner les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels qu’une toux et une dyspnée, afin de rechercher des signes de pneumopathie interstitielle sous-jacente.

Des cas de réactivation d’hépatite B (VHB) ou d’hépatite C (VHC) ont été rapportés chez des patients traités par immunosuppresseurs, dont les dérivés de l’acide mycophénolique (MPA) Myfortic et le mycophénolate mofetil (MMF). Chez les patients infectés, une surveillance des signes cliniques et biologiques d’une réactivation du VHB ou VHC est recommandée.

Des cas d’érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés du MPA (dont le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique) en association avec d’autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel les dérivés du MPA induisent une érythroblastopénie n’est pas connu. L’érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la

posologie ou arrêt du traitement. Toute modification du traitement par Myfortic doit être uniquement entreprise sous étroite surveillance chez les transplantés afin de limiter le risque de rejet du greffon (voir rubrique 4.8).

L'apparition d'affections hématologiques doit être surveillée chez les patients traités par Myfortic (comme par exemple une neutropénie ou une anémie; voir rubrique 4.8), qui peut être liée au traitement par le MPA lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces facteurs.

Les patients traités par Myfortic doivent bénéficier d'une numération de la formule sanguine chaque semaine pendant le premier mois, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois de traitement et une fois par mois pendant le reste de la première année.

En cas de survenue d'affections hématologiques (comme par exemple une neutropénie avec un nombre absolu de neutrophiles 1,5 x 10^3/µL ou une anémie), il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le traitement par Myfortic.

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par le MPA, les vaccinations peuvent être moins efficaces et que l'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (voir rubrique 4.5). La vaccination antigrippale peut être bénéfique. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales relatives à la vaccination contre la grippe.

Comme les dérivés du MPA ont été associés à une incidence accrue d'événements indésirables de nature digestive, y compris de rares cas d'ulcération, de perforation ou d'hémorragie digestive, Myfortic doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent une pathologie digestive active sévère.

Il est recommandé de ne pas administrer Myfortic en même temps que l'azathioprine, car une telle association n’a pas été étudiée.

En raison de leurs profils pharmacocinétiques différents, l’acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) et le mycophénolate mofétil ne doivent pas être interchangés ou substitués indistinctement.

Myfortic a été administré en association avec la ciclosporine et les corticoïdes.

L’expérience de l’utilisation de Myfortic en association avec des traitements d’induction tels que les globulines anti-lymphocytes T ou le basiliximab est limitée. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Myfortic en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (par exemple le tacrolimus) n'ont pas été étudiées.

L’administration concomitante de Myfortic et des médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique, comme par exemple la cholestyramine ou le charbon activé, peut entraîner une sous-exposition au MPA et un risque de diminution de l’efficacité.

Myfortic est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients qui présentent un déficit héréditaire rare en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT), tel que le syndrome de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller.

Le traitement par Myfortic ne doit pas être instauré avant de disposer d'un test de grossesse négatif. Une contraception efficace doit être utilisée avant le début du traitement par Myfortic, pendant le traitement, ainsi qu’au cours des 6 semaines suivant son arrêt (voir rubrique 4.6).

Effets tératogènes

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l’Homme. Des avortements spontanés (taux de 45 à 49 %) et des malformations congénitales (taux estimé de 23 à 27 %) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil (MMF) pendant la grossesse. C’est pourquoi, Myfortic est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l’absence d’alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe. Les patientes en âge de procréer doivent être avertis des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique 4.6 (par exemple, les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement avec

Myfortic. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

Contraception (voir rubrique 4.6)

Compte-tenu des données cliniques robustes montrant qu'il y a un risque élevé d'avortements spontanés et de malformations congénitales lorsque le mycophénolate mofétil est utilisé au cours de la grossesse, tout doit être mis en œuvre afin d'éviter une grossesse pendant le traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement par Myfortic, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est privilégiée afin de réduire le risque d'échec de la contraception et de grossesse accidentelle.

Pour obtenir des conseils en matière de contraception masculine, voir la rubrique 4.6.

Matériel éducationnel

Afin d'aider les patients à éviter une exposition fœtale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducationnel, visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité du mycophénolate, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

Précautions additionnelles

Les patients ne doivent pas faire de don du sang pendant le traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement ainsi que sur une période d'au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

Myfortic contient du sodium. Chaque comprimé de Myfortic 180 mg contient 13 mg de sodium, ce qui équivaut à 0,65 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Excipient(s) à effet notoire :

Myfortic contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions suivantes entre l'acide mycophénolique et d'autres médicaments ont été rapportées :

Aciclovir et ganciclovir

Les effets potentiels de l'administration concomitante de Myfortic et d'aciclovir ou de ganciclovir sur la moelle osseuse n'ont pas été étudiés. Cependant, une augmentation des concentrations plasmatiques du glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG) et d'aciclovir/ganciclovir, résultant vraisemblablement d'une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale, est possible lors de l'administration concomitante de Myfortic et d'aciclovir/ganciclovir.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale, les modifications de la pharmacocinétique du MPAG ne devraient pas avoir de conséquences cliniquement significatives. Par contre, en cas d'insuffisance rénale une augmentation significative des

concentrations de MPAG et d'aciclovir/ganciclovir est possible ; les recommandations posologiques pour l'aciclovir et le ganciclovir doivent être respectées et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Antiacides

Antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium :

Lors de l'administration simultanée de Myfortic et d'une dose unique d'antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium, une diminution de 37 % de l'ASC et une diminution de 25 % de la Cmax du MPA ont été observées. Les antiacides à base d'hydroxyde de magnésium et d'hydroxyde d'aluminium peuvent être administrés de façon intermittente pour le traitement de dyspepsie occasionnelle. En revanche, une utilisation journalière chronique d'antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium avec Myfortic est à éviter en raison du risque de diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique et du risque de réduction de l'efficacité de Myfortic.

Inhibiteurs de la pompe à protons :

Aucune modification de la pharmacocinétique du MPA n'a été observée chez les volontaires sains après l'administration de pantoprazole à une dose de 40 mg deux fois par jour au cours des quatre jours précédents l'administration de Myfortic. Aucune donnée n'est disponible pour des doses élevées d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Contraceptifs oraux

Les études réalisées avec le mycophénolate mofétil et les contraceptifs oraux n'ont pas montré d'interaction. Compte tenu du profil métabolique du MPA, aucune interaction n'est à attendre entre Myfortic et les contraceptifs oraux.

Cholestyramine et médicaments fixant les acides biliaires

Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante de Myfortic et de médicaments pouvant fixer les acides biliaires, comme par exemple les chélateurs des acides biliaires ou le charbon activé, car l'exposition au MPA et l'efficacité de Myfortic pourraient être diminuées.

Ciclosporine

Chez des transplantés rénaux stables, Myfortic à l'état d'équilibre ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciclosporine. Lors de son administration concomitante avec le mycophénolate mofétil, la ciclosporine est connue pour diminuer l'exposition au MPA. Lors de sa co-administration avec Myfortic, la ciclosporine peut également diminuer les concentrations de MPA (d'environ 20 %, par extrapolation à partir de données obtenues avec le mycophénolate mofétil), sans que l'on sache dans quelle proportion exacte, aucune étude d'interaction n'ayant été conduite. Cependant, les études d'efficacité ayant été réalisées en utilisant Myfortic en association à la ciclosporine, cette interaction ne modifie pas la posologie recommandée de Myfortic. En cas de suspension ou d'arrêt de ciclosporine, la dose de Myfortic devra être réévaluée en fonction de la nature de la combinaison immunosuppressive.

Tacrolimus

La pharmacocinétique de Myfortic à l'état d'équilibre a été étudiée au cours d'un essai croisé sur la calcineurine, réalisé chez des patients transplantés rénaux stables traités par Néoral et par tacrolimus. Une augmentation de 19 % (IC 90 % : - 3, + 47) de l'ASC moyenne du MPA, ainsi qu'une diminution d'environ 30 % (IC 90 % : 16, 42) de l'ASC moyenne du MPAG ont été observées lorsque Myfortic était administré en association avec tacrolimus comparativement à l'association avec Néoral. Parallèlement, la variabilité intra-patient des valeurs d'ASC du MPA a été doublée lors du passage de Néoral à tacrolimus. Les praticiens doivent prendre en compte cette augmentation à la fois de l'ASC du MPA et de la variabilité, et les ajustements de posologie de Myfortic devront être déterminés sur la base des éléments cliniques. Les patients devront faire l'objet d'une surveillance attentive lors de la conversion d'un anti-calcineurine à l'autre.

Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients immunodéprimés. La réponse anticorps aux autres vaccins peut être diminuée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que pendant les six semaines après l'arrêt du traitement par Myfortic ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

Grossesse

L'utilisation de Myfortic est contre-indiquée pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour prévenir un rejet de greffe. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse.

Les patientes en âge de procréer doivent être averties d'une augmentation du risque de fausse couche et de malformations congénitales en début de traitement et doivent être informées et conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Avant de débuter un traitement par Myfortic, il est recommandé que les femmes en âge de procréer disposent de deux tests de grossesse sanguin ou urinaire négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, 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 débuter le traitement et un deuxième test devra être réalisé 8 à 10 jours plus tard. Des tests de grossesse doivent être répétés si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple, après une mauvaise observance de la contraception). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme, qui augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse :

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparé à un taux rapporté de 12 et 33 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil.

- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse (comparé à 2 à 3 % des naissances vivantes dans la population générale et approximativement 4 à 5 % des naissances vivantes chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil).

Des malformations congénitales, incluant des cas de malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patients exposés à Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :

- Anomalies de l'oreille (par exemple, oreille externe anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe (oreille moyenne).
- Malformations faciales telles que : fente labiale, fente palatine, micrognatie et hypertélorisme des orbites.
- Anomalies de l'œil (par exemple, colobomes).
- Cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire.
- Malformations des doigts (par exemple, polydactylie, syndactylie).
- Malformations trachéo-œsophagiennes (par exemple, atrésie de l'œsophage).
- Malformations du système nerveux telles que spina bifida.
- Anomalies rénales.

De plus, les malformations suivantes ont été rapportées de manière isolée :

- Microphtalmie.
- Kyste congénital du plexus choroïde.
- Agénésie du septum pellucidum.
- Agénésie du nerf olfactif.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Hommes

Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par mycophénolate mofétil.

Le MPA est un puissant tératogène. Il n'est pas établi si le MPA est présent dans le sperme. Les données issues des études effectuées chez l'animal montrent que la quantité maximale de MPA susceptible d'être transmise à la femme est si faible qu'il est peu probable qu'elle produise un quelconque effet. Il a été démontré dans des études chez l'animal que le mycophénolate est génotoxique à des concentrations dépassant les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme mais avec une faible marge, de telle sorte que l'existence d'un risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclue.

Par conséquent, il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution suivantes : il est conseillé aux hommes sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement du patient masculin et durant au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate. Les patients en âge de procréer doivent être informés des risques éventuels relatifs à la conception d'un enfant et ils doivent en discuter avec un professionnel de santé qualifié.

Allaitement

Des données limitées ont montré que l'acide mycophénolique était excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves dus au MPA chez l'enfant allaité, Myfortic est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez l'être humain avec Myfortic pour évaluer ses effets sur la fertilité. Lors d'une étude sur la fertilité du mâle et de la femelle menée chez les rats, aucun effet n'a été observé jusqu'à une dose respectivement de 40 mg/kg et 20 mg/kg (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Myfortic a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les évènements indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques.

Tumeurs malignes

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, y compris le MPA, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Chez les patients transplantés rénaux traités par Myfortic jusqu'à 1 an, des syndromes lymphoprolifératifs ou des lymphomes sont survenus chez 2 patients *de novo* (0,9 %) et chez 2 patients en traitement d'entretien (1,3 %). Des cancers de la peau autres que des mélanomes sont survenus chez 0,9 % des patients *de novo* et chez 1,8 % des patients en traitement d'entretien ayant reçu jusqu'à un an de traitement par Myfortic ; d'autres types de tumeurs malignes sont survenus chez 0,5 % des patients *de novo* et chez 0,6 % des patients en traitement d'entretien.

Infections opportunistes

Tous les patients transplantés encourent un risque accru de développer des infections opportunistes; ce risque augmente avec la charge immunosuppressive totale (voir rubrique 4.4). Les infections opportunistes les plus fréquemment observées chez les transplantés rénaux *de novo* traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux suivis pendant 1 an ont été les infections à cytomégalovirus (CMV), les candidoses et les infections à herpès simplex virus. Des infections à CMV (sérologie positive, virémie ou maladie déclarée) ont été rapportées chez 21,6 % des transplantés rénaux *de novo* et chez 1,9 % des transplantés rénaux en traitement d'entretien.

Sujets âgés

Les patients âgés peuvent généralement présenter un risque accru d'effets indésirables liés à l'immunosuppression.

Autres évènements indésirables

Le tableau 1 ci-dessous répertorie les évènements indésirables, dont la relation de causalité avec Myfortic est possible ou probable, et qui ont été rapportés soit lors des essais cliniques contrôlés réalisés chez des patients transplantés rénaux au cours desquels Myfortic a été administré à une dose de 1440 mg pendant 12 mois en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes soit d'après les données post-commercialisation. Ces effets sont listés par classe de systèmes d'organes conformément à la base de données MedDRA.

Les évènements indésirables sont répertoriés selon les catégories suivantes :

Très fréquent (?1/10)

Fréquent (?1/100 et 1/10)

Peu fréquent (?1/1 000 et 1/100)

Rare (?1/10 000 et 1/1 000)

Très rare (1/10 000)

Fréquence indéterminée Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 1

Infections et infestations	
Très fréquent:	Infections virales, bactériennes et fongiques
Fréquent:	Infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie
Peu fréquent:	Infection des plaies, sepsis*, ostéomyélite*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent:	Papillome cutané*, épithélioma basocellulaire,* sarcome de Kaposi*, syndrome lymphoprolifératif, épithélioma spinocellulaire*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent:	Leucopénie
Fréquent:	Anémie, thrombocytopénie
Peu fréquent:	Lymphopénie*, neutropénie*, lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	
Indéterminée :	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Hypocalcémie, hypokaliémie, hyperuricémie
Fréquent :	Hyperkaliémie, hypomagnésemie
Peu fréquent:	Anorexie, hyperlipidémie, diabète*, hypercholestérolémie*, hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	Anxiété
Peu fréquent:	Rêves anormaux*, perceptions délirantes*, insomnie*
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Etourdissements, céphalées
Peu fréquent:	Tremblement
Affections oculaires	
Peu fréquent:	Conjonctivite*, vision brouillée*

Affections cardiaques

Peu fréquent:	Tachycardie, extrasystoles ventriculaires

Affections vasculaires

Très fréquent :	Hypertension
Fréquent :	Hypotension
Peu fréquent:	Lymphocèle*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent:	Toux, dyspnée
Peu fréquent:	Pneumopathie interstitielle, congestion pulmonaire*, sifflement*, œdème pulmonaire*

Affections gastro-intestinales

Très fréquent:	Diarrhée
Fréquent:	Distension abdominale, douleur abdominale, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, nausées, vomissements
Peu fréquent:	Sensibilité abdominale, hémorragie digestive, éructation, halitose*, iléus*, ulcération des lèvres*, oesophagite*, sub-occlusion intestinale*, changement de couleur de la langue*, sècheresse buccale*, reflux gastro-oesophagien*, hyperplasie gingivale*, pancréatite, obstruction du canal de Sténon*, ulcère gastro-duodénal*, péritonite*

Affections hépatobiliaires

Fréquent:	Tests fonctionnels hépatiques anormaux

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent :	Acné, prurit
Peu fréquent:	Alopécie

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent :	Arthralgie
Fréquent :	Myalgie
Peu fréquent:	Arthrite*, douleur dorsale*, crampes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent:	Augmentation de la créatininémie
Peu fréquent:	Hématurie*, nécrose tubulaire rénale*, sténose urétrale

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent :	Impuissance*

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

Fréquent:	Asthénie, fatigue, œdème périphérique, pyrexie
Peu fréquent:	Syndrome pseudo-grippal, œdème des membres inférieurs*, douleur, frissons*, soif*, faiblesse*

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Peu fréquent :	Contusion*

* : effet rapporté uniquement chez 1 patient sur 372

Note : les transplantés rénaux ont été traités par 1440 mg de Myfortic par jour jusqu'à un an. Un profil comparable d'effets indésirables a été observé chez les transplantés rénaux, qu'ils soient *de novo* ou en traitement d'entretien, l'incidence d'effets indésirables ayant toutefois tendance à être plus faible chez les patients en traitement d'entretien.

Effets indésirables après la mise sur le marché :

Troubles du système sanguin et lymphatique : Agranulocytose

Troubles du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Eruption cutanée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines avec une fréquence de survenue peu fréquente a été décrit après commercialisation comme une réaction pro-inflammatoire paradoxale associée au mycophénolate mofétil et à l'acide mycophénolique, caractérisée par de la fièvre, de l'arthralgie, de l'arthrite, des douleurs musculaires et des marqueurs inflammatoires élevés. Des cas issus de la littérature rapportent une amélioration rapide après arrêt du médicament.

D'autres évènements indésirables sont imputables aux dérivés du MPA et constituent un effet de classe :

Infections et infestations :

Infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, y compris méningite, endocardite infectieuse, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de néphropathie associée au virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Myfortic (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Neutropénie, pancytopénie.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par des dérivés du MPA (voir rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire :

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été rapportés chez des patients recevant Myfortic en association à d'autres immunosuppresseurs.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Des cas isolés de pneumopathie interstitielle ont été rapportés chez des patients traités par Myfortic en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchectasie ont également été rapportés lors d'association avec d'autres immunosuppresseurs.

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par des dérivés du MPA. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « left shift ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par Myfortic.

Troubles digestifs :

Colite, gastrite à CMV, perforation intestinale, ulcère gastrique et duodénal.

Grossesse, puerperium et conditions périnatales :

Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées au mycophénolate, surtout au cours du premier trimestre (voir rubrique 4.6).

Affections congénitales :

Des malformations congénitales ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs (voir rubrique 4.6).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage intentionnels ou accidentels ont été rapportés avec Myfortic bien que tous les patients n'aient pas eu d'effets indésirables liés à ce surdosage.

Dans les cas de surdosage au cours desquels des événements indésirables ont été rapportés, les événements reflétaient le profil de sécurité connu pour cette classe (principalement des dyscrasies sanguines, des sepsis...) (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Bien que la dialyse puisse être utilisée pour éliminer le métabolite inactif MPAG, elle ne devrait pas permettre d'éliminer des quantités cliniquement significatives de la fraction active MPA. Cela s'explique en grande partie par la forte liaison du MPA aux protéines plasmatiques, à savoir 97 %. En interférant avec le cycle entérohépatique suivi par le MPA, les chélateurs des acides biliaires, comme la cholestyramine, peuvent réduire l'exposition au MPA.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseur, code ATC : L04AA06.

Le MPA est un inhibiteur puissant, sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. Étant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques «de suppléance», le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'absorption du mycophénolate sodique est quasiment complète. En accord avec sa forme pharmaceutique gastro-résistante, le temps d'obtention de la concentration maximale T_{max} de MPA est d'environ 1,5-2 heures. Environ 10 % des profils pharmacocinétiques réalisés le matin suivant la prise du soir ont montré un allongement de T_{max} pouvant aller jusqu'à plusieurs heures, sans répercussion attendue sur l'exposition globale journalière (24 h) au MPA.

Chez des transplantés rénaux stables sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine, l'absorption digestive du MPA est de 93 % et sa biodisponibilité absolue de 72 %. La pharmacocinétique de Myfortic est proportionnelle à la dose et linéaire sur l'intervalle de doses étudié de 180 à 2160 mg.

Par rapport à une administration à jeun, l'administration d'une dose unique de 720 mg de Myfortic avec un repas riche en graisses (55 g de graisses, 1000 calories) n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique au MPA (ASC), qui représente le paramètre pharmacocinétique le plus pertinent pour la relation avec l'efficacité du produit. La concentration maximale de MPA (C_{max}) a toutefois été réduite de 33 %. De plus, le T_{lag} et le T_{max} ont été retardés en moyenne de 3 à 5

heures, avec plusieurs patients ayant un T_{max} > 15 heures. La prise de nourriture peut conduire à un chevauchement de la phase d'absorption d'une prise à l'autre de Myfortic, sans que cet effet n'ait montré de conséquence cliniquement significative.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du MPA est de 50 litres. L'acide mycophénolique et le glucuronide de l'acide mycophénolique sont tous deux fortement liés aux protéines plasmatiques, à hauteur respectivement de 97 % et de 82 %. La concentration de MPA libre peut augmenter en cas de diminution des sites de fixation protéique (urémie, insuffisance hépatique, hypoalbuminémie, utilisation concomitante de médicaments à forte fixation protéique). Cette situation peut faire courir aux patients concernés un risque accru d'effets indésirables liés au MPA.

Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase en glucuronide phénolique du MPA, le glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG). Le MPAG est le principal métabolite du MPA et il est dénué d'activité biologique. Chez les transplantés rénaux stables sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine, environ 28 % de la dose orale de Myfortic sont transformés en MPAG par métabolisme présystémique. La demi-vie du MPAG est plus longue que celle du MPA, environ 16 heures, et sa clairance est de 0,45 L/h.

Élimination

La demi-vie du MPA est d'environ 12 heures et sa clairance de 8,6 L/h. Bien que des quantités négligeables de MPA (1,0 %) soient retrouvées dans les urines, la majeure partie du MPA est excrétée par voie urinaire sous forme de MPAG. Le MPAG excrété dans la bile peut être déconjugué par la flore intestinale. Le MPA qui résulte de cette déconjugaison peut ensuite être réabsorbé. Environ 6 à 8 heures après l'administration de Myfortic, un second pic de concentration du MPA peut être observé, ce qui est en accord avec une réabsorption du MPA déconjugué. Il existe une variabilité importante des concentrations résiduelles de MPA liée aux formulations de MPA. On a observé chez environ 2 % des patients traités par Myfortic des concentrations résiduelles élevées mesurées le matin (C_0 > 10 µg/mL). Cependant, les ASC_{0-12h} à l'état d'équilibre qui reflètent l'exposition totale ont montré une variabilité inter-études plus faible que celle des concentrations résiduelles.

Pharmacocinétique chez des transplantés rénaux sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine

Le tableau 2 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens du MPA après l'administration de Myfortic. Au cours de la période précoce après transplantation, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} du MPA ont été d'environ 50 % inférieures à celles mesurées six mois après la transplantation.

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) du MPA après administration orale de Myfortic à des transplantés rénaux sous traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine

Adulte administration réitérée, au long cours 720 mg x 2/jour **(Etude ERLB 301)** n = 48	**Dose**	**T_{max}* (h)**	**C_{max} (µg/mL)**	**ASC 0-12 (µg x h/mL)**
14 jours après la transplantation	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 mois après la transplantation	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 mois après la transplantation	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Adulte administration réitérée, au long cours, 720 mg x 2/jour	**Dose**	**T_{max}* (h)**	**C_{max} (µg/mL)**	**ASC 0-12 (µg x h/mL)**
18 mois après la transplantation **(Etude ERLB 302)** n = 18	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Enfant dose unique, 450 mg/m^2 **(Etude ERL 0106)** n = 16	**Dose** 450 mg/m^2	**T_{max}* (h)** 2,5	**C_{max} (µg/mL)** 31,9 (18,2)	**ASC o-∞ (µg x h/mL)** 74,5 (28,3)

* valeurs médianes

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du MPA est apparue inchangée sur l'intervalle de fonction rénale allant d'une fonction normale à une fonction nulle. En revanche, l'exposition au MPAG a augmenté avec la diminution de la fonction rénale; l'exposition au MPAG a été environ 8 fois plus élevée en cas d'anurie. La clairance du MPA comme celle du MPAG n'ont pas été modifiées par hémodialyse. Les concentrations de MPA libre peuvent également augmenter de manière importante en cas d'insuffisance rénale. Cela pourrait s'expliquer par la diminution de la liaison du MPA aux protéines plasmatiques en présence de taux d'urémie élevés.

Insuffisance hépatique

Chez des volontaires présentant une cirrhose alcoolique, le processus de glucuronidation hépatique du MPA a été relativement peu affecté par l'atteinte du parenchyme hépatique. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus sont probablement fonction du type de l'affection.

Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir un effet différent.

Population pédiatrique et adolescents

Les données disponibles sur l'utilisation de Myfortic chez l'enfant et l'adolescent sont limitées. Dans le tableau 2 ci-dessus, les paramètres pharmacocinétiques moyens (DS) du MPA sont présentés pour des enfants transplantés rénaux stables (5 à 16 ans) sous traitement

immunosuppresseur à base de ciclosporine. Pour une dose de 450 mg/m^2, l'ASC moyenne du MPA a été comparable à celle mesurée chez les adultes traités par 720 mg de Myfortic. La clairance apparente moyenne du MPA a été d'environ 6,7 L/h/m^2.

Sexe

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de Myfortic n'a été observée selon le sexe.

Sujets âgés

La pharmacocinétique de Myfortic n'a pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé. L'exposition au MPA ne semble pas être modifiée de manière cliniquement significative par l'âge.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le système hématopoïétique et les organes lymphoïdes ont été les principaux organes affectés dans les études de toxicologie en administration répétée conduites avec le mycophénolate sodique chez le rat et la souris. L'anémie aplasique régénérative a été identifiée comme étant la toxicité dose-limitante chez les rongeurs exposés au MPA. L'analyse des myélogrammes a montré une diminution marquée du nombre de cellules érythroïdes (érythroblastes polychromatiques et normoblastes) et un élargissement de la rate et une augmentation de l'hématopoïèse extra-médullaire dose-dépendants. Ces effets se sont produits à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à l'exposition clinique observée à la dose recommandée de 1,44 g/jour de Myfortic chez les transplantés rénaux.

Des effets gastro-intestinaux ont été mis en évidence chez le chien pour des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs aux niveaux d'exposition thérapeutique observés aux doses recommandées.

Le profil de toxicité non clinique de l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) semble correspondre aux effets indésirables observés lors des essais cliniques réalisés chez l'homme, ce qui conforte dès lors les données de sécurité obtenues chez les patients (voir rubrique 4.8).

Trois tests de génotoxicité (test *in vitro* sur lymphome de souris, test du micronoyau sur cellules de hamster chinois V79 et test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de souris) ont mis en évidence le potentiel de l'acide mycophénolique à provoquer des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être reliés au mécanisme d'action pharmacodynamique du MPA, c'est à dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides dans les cellules sensibles. D'autres tests de mutation génique *in vitro* n'ont démontré aucun potentiel génotoxique.

L'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) s'est révélé dénué de potentiel tumorigène chez le rat et la souris. La dose la plus forte étudiée au cours des études animales de carcinogénicité a conduit à une exposition systémique environ 0,6 à 5 fois celle observée (ASC ou Cmax) chez des transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 1,44 g/jour.

L'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) n'a eu aucun effet sur la fertilité de rats mâles ou femelles pour des doses auxquelles une toxicité générale et une embryotoxicité étaient observées.

Dans une étude de tératogénèse utilisant le l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) chez les rats, des malformations ont été observées dans la descendance dès la dose de 1 mg/kg, notamment une anophtalmie, une exencéphalie et une hernie ombilicale. L'exposition systémique à cette dose représente 0,05 fois l'exposition clinique à la dose de 1,44 g/jour de Myfortic (voir rubrique 4.6).

Au cours d'une étude de développement pré et post-natale chez le rat, l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) a provoqué des retards de développement (réflexe pupillaire anormal chez les femelles, retard de la séparation préputiale chez les mâles) à la dose testée la plus élevée de 3 mg/kg qui a également entraîné des malformations.

L'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) a montré un potentiel phototoxique au cours du test de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau

Amidon de maïs

Povidone

Crospovidone

Lactose

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium.

Pelliculage

Phtalate d'hypromellose,

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E 172)

Indigotine (E 132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas **de précautions particulières de conservation concernant la température**.

A conserver dans son emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés se présentent en boites de 20, 50, 100, 120 ou 250 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/aluminium) de 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Afin de préserver l'intégrité de l'enrobage gastro-résistant, les comprimés de Myfortic ne doivent pas être écrasés (voir rubrique 4.2).

Des effets tératogènes de l'acide mycophénolique ont été mis en évidence (voir rubrique 4.6). Dans les situations où il serait nécessaire d'écraser les comprimés de Myfortic, éviter l'inhalation

de la poudre ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 363 084 2 8 : 20 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/aluminium)
- 34009 363 085 9 6 : 50 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/ aluminium)
- 34009 363 086 5 7 : 100 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/ aluminium)
- 34009 363 087 1 8 : 120 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/ aluminium)
- 34009 363 088 8 6 : 250 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/ aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière annuelle nécessite le recueil d'un accord de soins ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.