

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrACH-Mycophenolate

Comprimés de mofétilmycophénolate

Comprimés pelliculés – 500 mg

USP

Immunosuppresseur

Accord Healthcare Inc.
3535 Boul. St-Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date d'approbation initiale:
17 janvier, 2012

Date de révision:
le 17 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255676

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire

01/2022

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	12
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	17
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	17
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.3 Interactions médicament-comportement.....	21

9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	31
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	33
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	33
14	ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	34
14.2	Résultats de l'étude	35
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	38
15	MICROBIOLOGIE.....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	39
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	57
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	58

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont indiqués pour:

Adultes

- La prophylaxie du rejet chez les receveurs d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Les comprimés de ACH-Mycophenolate doivent être utilisés en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes.

1.1 Enfants (2 à 18 ans)

- Les comprimés de ACH-Mycophenolate, 500 mg ne sont pas indiqués pour la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

- Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

2. CONTRE-INDICATIONS

- Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont contre-indiqués dans les cas d'hypersensibilité au mofétilmycophénolate, à l'acide mycophénolique ou à l'un des composants du médicament (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).
- Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont contre-indiqués pendant la grossesse, en raison de son pouvoir mutagène et tératogène (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont contre-indiqués chez les femmes fertiles qui n'utilisent pas de méthodes de contraception hautement efficaces et en l'absence de résultat à un test de grossesse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Les comprimés ACH-Mycophenolate sont contre-indiqués chez les femmes qui allaitent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de fausse couche au premier trimestre et d'anomalies congénitales ont été rapportés après l'utilisation au cours de la grossesse de mofétilmycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs (voir 7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
- L'immunosuppression peut entraîner une sensibilité accrue aux infections et la formation de lymphomes. Seuls les médecins expérimentés dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des patients ayant subi une transplantation d'organe plein doivent utiliser le ACH-Mycophenolate (mofétilmycophénolate). Les sujets qui reçoivent le médicament doivent être traités dans un centre doté de l'équipement médical de soutien, de l'équipement de laboratoire et d'un personnel adéquats. Le médecin chargé du traitement d'entretien doit avoir les connaissances voulues pour surveiller le patient.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut administrer ACH-Mycophenolate conjointement avec un traitement standard par la cyclosporine et des corticostéroïdes.

ACH-Mycophenolate

- Il faut prendre la dose initiale de ACH-Mycophenolate le plus tôt possible après la transplantation rénale, cardiaque ou hépatique. L'ingestion d'aliments n'a pas influencé l'ASC de l'acide mycophénolique (AMP), mais a réduit la C_{max} de l'AMP de 40 %. Par conséquent, on recommande de prendre le ACH-Mycophenolate à jeun.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

Transplantation rénale

On recommande une dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), administrée par voie orale chez les transplantés rénaux. Bien qu'une dose de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g) ait été utilisée au cours des essais cliniques et se soit révélée sûre et efficace, elle ne s'est pas avérée plus efficace chez les transplantés rénaux. Dans ces essais, les patients recevant 2 g par jour de mofétilmycophénolate ont eu un meilleur profil d'innocuité global que les patients recevant 3 g par jour de mofétilmycophénolate.

Transplantation cardiaque

On recommande une dose de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g) chez les transplantés cardiaques adultes.

Transplantation hépatique

On recommande une dose de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g) chez les transplantés hépatiques adultes.

Ajustement posologique

Insuffisance rénale

Chez les transplantés rénaux qui présentent une insuffisance rénale chronique grave (filtration glomérulaire [FG] < 25 mL/min/1,73 m²) après la période qui suit immédiatement la transplantation, la posologie de mofétilmycophénolate ne doit pas dépasser 1 g deux fois par jour. Ces patients doivent aussi être surveillés attentivement (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Aucune donnée n'est disponible chez les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique grave. Le mofétilmycophénolate devrait être utilisé chez les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique grave si les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Si une neutropénie (numération absolue des neutrophiles [NAN] < 1,3 x 10³/mCL) survient après l'administration de mofétilmycophénolate, il convient de réduire la posologie ou d'interrompre le traitement, d'effectuer les épreuves diagnostiques appropriées et de prendre les mesures correctrices qui s'imposent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire,

Surveillance et épreuves de laboratoire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Retard de fonctionnement du greffon rénal après la transplantation

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces sujets, mais ils doivent être observés attentivement (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

4.4 Administration

Les comprimés de ACH-Mycophenolate doivent être pris par la bouche, à jeun (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Absorption).

5. SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des cas de surdosage par le mofétilmycophénolate ont été signalés dans les essais cliniques et après la commercialisation du produit. Dans un grand nombre de ces cas, aucune manifestation indésirable n'a été signalée. Dans les cas de surdosage où des manifestations indésirables ont été signalées, ces manifestations correspondaient au profil d'innocuité connu du médicament.

On s'attend à ce qu'un surdosage par le mofétilmycophénolate puisse entraîner une suppression excessive du système immunitaire et augmenter la sensibilité aux infections et à la myélosuppression (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire). En cas de neutropénie, il y a lieu d'arrêter le traitement par le mofétilmycophénolate ou d'en réduire la dose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Dans les essais cliniques, la plus forte dose administrée à des transplantés rénaux a été de 4 g par jour. Dans les essais cliniques, les doses les plus élevées administrées à quelques transplantés cardiaques ou hépatiques étaient de 4 g ou 5 g par jour. Comparativement à la dose de 3 g par jour, on observe aux doses de 4 g ou 5 g par jour une incidence plus élevée d'intolérance gastro-intestinale (nausées, vomissements et diarrhée) et d'anomalies hématologiques occasionnelles (notamment de neutropénie) nécessitant une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement.

Aux concentrations observées en milieu clinique, l'AMP et le GAMP ne sont pas éliminés par l'hémodialyse. Toutefois, à de fortes concentrations plasmatiques de GAMP (> 100 mcg/mL), de faibles quantités de GAMP sont éliminées. En agissant sur le cycle entérohépatique du médicament, les résines fixatrices des acides biliaires, comme la cholestyramine, réduisent l'ASC de l'AMP.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 500 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, laque d'aluminium à l'indigotine (bleu FD&C no 2), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc

Comprimés pelliculés

Composition: Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont offerts, pour administration orale, en comprimés contenant 500 mg de mofétilmycophénolate.

Présentation: Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont présentés sous forme de comprimés

pelliculés de couleur lavande, en forme de capsule, biconvex, portant l'inscription « AHI » d'un côté et « 500 » de l'autre. Il y a 10 comprimés par plaquette alvéolée et 5 plaquettes par boîte. Il y a aussi des bouteilles HDPE de 100 comprimés.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Il faut faire preuve de prudence au moment de passer d'un schéma d'association contenant des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique (p. ex., la cyclosporine) à un schéma ne contenant aucun agent ayant cet effet (p. ex., le tacrolimus, le sirolimus, le bélatacept) ou vice-versa, car ce changement d'agents pourrait modifier l'exposition à l'acide mycophénolique (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise des agents qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique (p. ex., cholestyramine, sevelamer, antibiotiques), en raison de la possibilité de réduction des taux plasmatiques et de l'efficacité de mofétilmycophénolate (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament). Une surveillance thérapeutique de l'acide mycophénolique peut se révéler appropriée lors du changement de traitement d'association (p. ex. passage de la cyclosporine au tacrolimus ou vice-versa) ou pour s'assurer d'une immunosuppression adéquate chez les patients exposés à un risque immunologique élevé (p. ex. rejet, antibiothérapie, ajout ou retrait d'un médicament faisant l'objet d'une interaction).

Il est recommandé de ne pas administrer ACH-Mycophenolate (mofétilmycophénolate) en concomitance avec de l'azathioprine, car les deux agents ont le potentiel d'entraîner une dépression médullaire, et une telle administration concomitante n'a pas fait l'objet d'études

cliniques.

Don de sang

Les patients ne doivent pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant au moins six semaines après l'arrêt des comprimés de ACH-Mycophenolate.

Carcinogénèse et mutagenèse

Néoplasmes

Le risque de lymphomes et d'autres affections malignes, particulièrement de cancer de la peau, est accru chez les sujets qui reçoivent le mofétilmycophénolate dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur. Le risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'emploi d'un produit en particulier. Comme c'est le cas pour toutes les personnes à risque élevé de cancer de la peau, il faut limiter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs et en appliquant un écran solaire dont le facteur de protection est élevé (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le mofétilmycophénolate peut avoir un effet modéré sur les facultés de conduite et d'utilisation de machines.

Les patients doivent être avisés d'être prudents s'ils doivent conduire ou utiliser des machines lorsqu'ils présentent des réactions indésirables au médicament tels que la somnolence, la confusion, les étourdissements, les tremblements ou l'hypotension pendant le traitement par des comprimés de ACH-Mycophenolate.

Système endocrinien et métabolisme

Comme le mofétilmycophénolate est un inhibiteur de l'inosine-monophosphate-déshydrogénase, on devrait en principe éviter de le prescrire aux patients qui présentent une maladie héréditaire rare liée à un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase, comme le syndrome de Lesch-Nyhan ou le syndrome de Kelly-Seegmiller.

Appareil digestif

Le mofétilmycophénolate doit être administré avec prudence chez les sujets qui ont une maladie digestive grave en évolution. Un saignement gastro-intestinal (nécessitant l'hospitalisation) a été observé chez environ 3 % des transplantés rénaux, 1,7 % des transplantés cardiaques et 5,4 % des transplantés hépatiques traités par le mofétilmycophénolate (3 g par jour). Le mofétilmycophénolate a été associé à une hausse de l'incidence de manifestations indésirables d'ordre digestif, dont quelques cas d'ulcération gastro-intestinale et de rares cas de perforation (côlon, vésicule biliaire). En plus de mofétilmycophénolate, la majorité des patients recevaient des médicaments reconnus pour causer de telles complications. Les sujets qui avaient une maladie ulcéreuse gastroduodénale évolutive ont été exclus des études sur le mofétilmycophénolate.

Système sanguin et lymphatique

Des cas d'érythroblastopénie ont été signalés chez des patients traités par le mofétilmycophénolate en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Le mécanisme expliquant l'apparition d'une érythroblastopénie causée par le mofétilmycophénolate n'a pas été établi. Dans certains cas, l'érythroblastopénie s'est révélée réversible après réduction de la dose ou interruption du

traitement par le mofétilmycophénolate. Cela dit, toute réduction de l'immunosuppression chez les patients ayant subi une transplantation peut s'accompagner d'un risque de rejet.

Les patients recevant du mofétilmycophénolate doivent être avertis de signaler sans tarder tout signe d'infection, d'ecchymose inexplicée ou de saignement, ou toute autre manifestation de dépression médullaire.

Les patients recevant le mofétilmycophénolate doivent être suivis au cas où ils deviendraient neutropéniques. Une formule sanguine complète sera effectuée toutes les semaines durant le premier mois, toutes les deux semaines au cours des deuxième et troisième mois, puis tous les mois pendant le reste de la première année de traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique). La survenue d'une neutropénie peut être liée au mofétilmycophénolate, aux médicaments concomitants, à une infection virale ou à un ensemble de ces causes. Si une neutropénie se produit (numération absolue des neutrophiles [NAN] < $1,3 \times 10^3$ /mL), il faut interrompre le traitement par le mofétilmycophénolate ou réduire la dose, procéder aux épreuves diagnostiques appropriées et prendre les mesures correctrices qui s'imposent. Les cas de neutropénie ont été plus fréquents entre le 31^e et le 180^e jour après la transplantation dans les études sur la prévention du rejet chez les transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques.

Une neutropénie grave (NAN < $0,5 \times 10^3$ /mL) s'est manifestée chez jusqu'à 2,0 % des transplantés rénaux, jusqu'à 2,8 % des transplantés cardiaques et jusqu'à 3,6 % des transplantés hépatiques recevant le mofétilmycophénolate à raison de 3 g par jour (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Système immunitaire

Lors des essais cliniques, le mofétilmycophénolate a été administré en association avec les agents suivants: induction par une globuline antithymocytes [équine] (Atgam[®]), muromonab-CD3 (Orthoclone OKT[®] 3), cyclosporine (Sandimmune[®], Neoral[®]) et corticostéroïdes. L'efficacité et l'innocuité du mofétilmycophénolate administré en association avec d'autres immunosuppresseurs n'ont pas été établies.

La suppression excessive du système immunitaire augmente aussi la vulnérabilité aux infections, y compris aux infections opportunistes, aux infections mortelles et aux états septiques. Les infections observées incluaient des cas de réactivation de virus latents, par exemple une réactivation de l'hépatite B ou de l'hépatite C, ou encore des infections par le virus du polyome. Des cas d'hépatite provoqués par une réactivation du virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ont été signalés chez des patients porteurs du virus et traités par des immunosuppresseurs.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) liée au virus JC, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par le mofétilmycophénolate. Dans ces cas, les patients présentaient des facteurs de risque de LMP, notamment des traitements immunosuppresseurs et une altération de la fonction immunitaire. Les médecins qui traitent des patients immunodéprimés devraient envisager un diagnostic différentiel de LMP chez ceux qui signalent des symptômes neurologiques, et les orienter vers un neurologue si la situation clinique l'exige.

Des cas de néphropathie liée au virus BK ont été observés pendant le traitement par le mofétilmycophénolate chez des patients ayant subi une greffe rénale. Cette infection peut avoir des conséquences graves, allant parfois jusqu'à la perte du greffon rénal. La surveillance des patients peut aider à déterminer ceux qui courent le risque de contracter une néphropathie liée au virus BK. En raison de l'effet cytostatique de mofétilmycophénolate sur les lymphocytes B et T, la COVID-19 pourrait toucher plus gravement les patients prenant ce médicament. Il faut envisager une réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression par mofétilmycophénolate chez les patients qui présentent des signes évoquant une néphropathie liée au virus BK, ou en cas de COVID-19 d'importance clinique.

Chez les patients recevant le mofétilmycophénolate (2 g ou 3 g) dans des études contrôlées sur la prévention du rejet rénal, cardiaque ou hépatique, environ 2 % des transplantés rénaux ou cardiaques et 5 % des transplantés hépatiques sont décédés d'un état septique ou d'une infection (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Une formule sanguine complète sera effectuée toutes les semaines durant le premier mois, toutes les deux semaines au cours des deuxième et troisième mois, puis tous les mois pendant le reste de la première année de traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Information pour les patients

Il faut mentionner aux patients qu'ils devront subir des épreuves de laboratoire à intervalles réguliers pendant qu'ils prennent le mofétilmycophénolate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire). On fournira aux patients des instructions complètes sur la posologie et on les avertira du risque accru de maladie lymphoproliférative et de certaines autres affections malignes.

Fonction rénale

On déconseille l'administration de doses du mofétilmycophénolate supérieures à 1 g deux fois par jour aux transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique grave (FG inférieure à 25 mL/min/1,73 m²); les patients doivent être suivis de près (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Aucune donnée n'est disponible chez les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique grave. Le mofétilmycophénolate devrait être utilisé chez les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique grave si les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Santé reproductive : Risque pour les femmes et les hommes

• **Fertilité**

ACH-Mycophenolate est contre-indiqué chez les femmes fertiles qui n'utilisent pas de méthodes de contraception hautement efficaces (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Avant l'instauration du traitement, les patients (hommes et femmes) fertiles doivent être informés

du risque accru de fausse couche et d'anomalies congénitales, et doivent recevoir des conseils concernant la prévention et la planification des grossesses. Les femmes fertiles doivent utiliser deux méthodes fiables de contraception en même temps, dont au moins une doit être hautement efficace, avant le début du traitement, au cours du traitement et pendant les six semaines suivant la fin du traitement par ACH-Mycophenolate, sauf si elles optent pour l'abstinence.

Avant l'instauration du traitement par ACH-Mycophenolate, les patientes fertiles doivent obtenir deux résultats négatifs à des tests de grossesse (sérum ou urine) ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/ml. Le second test doit avoir lieu 8 à 10 jours plus tard. D'autres tests de grossesse devront être effectués au cours des visites de suivi. Le médecin discutera des résultats de tous les tests de grossesse avec la patiente. Il faut aviser les patientes de consulter leur médecin immédiatement en cas de grossesse.

Il existe actuellement peu de données cliniques probantes sur l'exposition du père à mofétilmycophénolate. Selon les données tirées des études chez les animaux, le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut être totalement exclu. En l'absence de données suffisantes pour exclure un risque d'effets nocifs pour le fœtus conçu pendant ou immédiatement après le traitement du père, les mesures de précaution suivantes devraient être prises : on recommande aux hommes actifs sexuellement ou à leurs partenaires féminines d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après la fin de celui-ci. Advenant une grossesse durant le traitement, le médecin et la patiente évalueront s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.

Les hommes ne doivent pas donner de sperme au cours du traitement et pendant 90 jours après l'arrêt du traitement par ACH-Mycophenolate.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et les femmes fertiles qui n'utilisent pas de méthodes de contraception hautement efficaces et en l'absence d'un résultat à un test de grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont dotés de puissantes propriétés tératogènes et mutagènes. Des avortements spontanés (à un taux de 45 à 49 %, contre un taux signalé se situant entre 12 et 33 % chez les patientes ayant reçu une greffe d'organe solide et traitées par d'autres immunosuppresseurs) et des anomalies congénitales (taux estimatif de 23 à 27 %) ont été signalées après exposition au mofétilmycophénolate pendant la grossesse (voir Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament). À titre comparatif, le risque d'anomalies est évalué à environ 2 % des naissances vivantes dans la population générale, et à environ 4 à 5 % chez les patientes ayant reçu une greffe d'organe solide traitées par des immunosuppresseurs autres que le mofétilmycophénolate.

Des études chez les animaux ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction (voir 16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Accouchement

L'innocuité des comprimés ACH-Mycophenolate pendant l'accouchement n'a pas été établie.

7.1.2 Allaitement

Les comprimés de ACH-Mycophenolate sont contre-indiqués pendant l'allaitement en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Les études chez le rat ont montré que le mofétilmycophénolate passe dans le lait. On ignore s'il en est de même chez l'humain.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du mofétilmycophénolate chez les enfants recevant une allogreffe cardiaque ou hépatique n'ont pas été établies.

Pour les enfants receveurs d'une greffe rénale, voir aussi 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants; 14 ESSAIS CLINIQUES; et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2.1 Réactions indésirables observées au cours des études cliniques – enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Par rapport aux sujets plus jeunes, les personnes âgées courent probablement un risque plus élevé de réactions indésirables telles que certaines infections (y compris une maladie à cytomégalovirus envahissant les tissus) et possiblement une hémorragie gastro-intestinale et un œdème pulmonaire.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil des manifestations indésirables associé à l'emploi des immunosuppresseurs est souvent difficile à établir à cause de la présence d'une maladie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de plusieurs autres médicaments. Les principales réactions indésirables associées à l'administration de du mofétilmycophénolate sont la diarrhée, la leucopénie, l'état septique et les vomissements. En outre, des données indiquent que la fréquence accrue de certains types d'infections.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Mofétilmycophénolate (oral)

L'incidence de manifestations indésirables liées au mofétilmycophénolate a été déterminée dans des essais comparatifs randomisés à double insu sur la prévention du rejet chez les transplantés rénaux (2 essais contrôlés par un médicament actif et 1 contrôlé par placebo), cardiaques (1 contrôlé par un médicament actif) ou hépatiques (1 contrôlé par un médicament actif).

Les données sur l'innocuité pour tous les transplantés rénaux (2 essais), cardiaques (1 essai) ou hépatiques (1 essai) qui ont participé aux essais contrôlés par un médicament actif sont résumées

dans le tableau suivant. Environ 53 % des transplantés rénaux, 65 % des transplantés cardiaques et 45 % des transplantés hépatiques ont été traités pendant plus de 1 an.

Les manifestations indésirables qui ont été signalées chez 10 % ou plus des patients traités, qu'elles aient été jugées comme ayant un lien causal avec le médicament à l'étude ou non, sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Manifestations indésirables lors d'études contrôlées sur la prévention du rejet d'allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique (signalées chez au moins 10 % des patients adultes du groupe sous le mofétilmycophénolate)

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	MMF* 2 g/jour (n = 336)	MMF* 3 g/jour (n = 330)	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour (n = 326)	MMF* 3 g/jour (n = 289)	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour (n = 289)	MMF* 3 g/jour (n = 277)	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour (n = 287)
	%	%	%	%	%	%	%
Organisme entier							
Douleur	33,0	31,2	32,2	75,8	74,7	74,0	77,7
Douleur abdominale	24,7	27,6	23,0	33,9	33,2	62,5	51,2
Fièvre	21,4	23,3	23,3	47,4	46,4	52,3	56,1
Céphalée	21,1	16,1	21,2	54,3	51,9	53,8	49,1
Infection	18,2	20,9	19,9	25,6	19,4	27,1	25,1
État septique	17,6	19,7	15,6	18,7	18,7	27,4	26,5
Asthénie	13,7	16,1	19,9	43,3	36,3	35,4	33,8
Douleur thoracique	13,4	13,3	14,7	26,3	26,0	15,9	13,2
Mal de dos	11,6	12,1	14,1	34,6	28,4	46,6	47,4
Lésion accidentelle	-	-	-	19,0	14,9	11,2	15,0
Frissons	-	-	-	11,4	11,4	10,8	10,1
Ascite	-	-	-	-	-	24,2	22,6
Distension abdominale	-	-	-	-	-	18,8	17,8
Hernie	-	-	-	-	-	11,6	8,7
Péritonite	-	-	-	-	-	10,1	12,5
Appareil cardiovasculaire							
Hypertension	32,4	28,2	32,2	77,5	72,3	62,1	59,6
Hypotension	-	-	-	32,5	36,0	18,4	20,9
Trouble cardiovasculaire	-	-	-	25,6	24,2	-	-
Tachycardie	-	-	-	20,1	18,0	22,0	15,7
Arythmie	-	-	-	19,0	18,7	-	-
Bradycardie	-	-	-	17,3	17,3	-	-
Épanchement péricardique	-	-	-	15,9	13,5	-	-
Insuffisance cardiaque	-	-	-	11,8	8,7	-	-
Appareil digestif							
Diarrhée	31,0	36,1	20,9	45,3	34,3	51,3	49,8
Constipation	22,9	18,5	22,4	41,2	37,7	37,9	38,3
Nausées	19,9	23,6	24,5	54,0	54,3	54,5	51,2
Dyspepsie	17,6	13,6	13,8	18,7	19,4	22,4	20,9
Vomissements	12,5	13,6	9,2	33,9	28,4	32,9	33,4
Nausées et vomissements	10,4	9,7	10,7	11,1	7,6	-	-
Candidose buccale	10,1	12,1	11,3	11,4	11,8	10,1	10,1
Flatulence	-	-	-	13,8	15,6	12,6	9,8
Anorexie	-	-	-	-	-	25,3	17,1
Anomalie des tests de la fonction hépatique	-	-	-	-	-	24,9	19,2

Cholangite	-	-	-	-	-	14,1	13,6
Hépatite	-	-	-	-	-	13,0	16,0
Ictère cholestatique	-	-	-	-	-	11,9	10,8
Sang et lymph							
Anémie	25,6	25,8	23,6	42,9	43,9	43,0	53,0
Leucopénie	23,2	34,5	24,8	30,4	39,1	45,8	39,0
Thrombopénie	10,1	8,2	13,2	23,5	27,0	38,3	42,2
Anémie hypochrome	7,4	11,5	9,2	24,6	23,5	13,7	10,8
Hyperleucocytose	7,1	10,9	7,4	40,5	35,6	22,4	21,3
Ecchymoses	-	-	-	16,6	8,0	-	-
Métabolisme et nutrition							
Œdème périphérique	28,6	27,0	28,2	64,0	53,3	48,4	47,7
Hypercholestérolémie	12,8	8,5	11,3	41,2	38,4	-	-
Hypophosphatémie	12,5	15,8	11,7	-	-	14,4	9,1
Œdème	12,2	11,8	13,5	26,6	25,6	28,2	28,2
Hypokaliémie	10,1	10,0	8,3	31,8	25,6	37,2	41,1
Hyperkaliémie	8,9	10,3	16,9	14,5	19,7	22	23,7
Hyperglycémie	8,6	12,4	15,0	46,7	52,6	43,7	48,8
Hausse de la créatinine	-	-	-	39,4	36,0	19,9	21,6
Hausse de l'azote uréique sanguin	-	-	-	34,6	32,5	10,1	12,9
Hausse de la lactico-déshydrogénase	-	-	-	23,2	17	-	-
Bilirubinémie	-	-	-	18	21,8	14,4	18,8
Hypervolémie	-	-	-	16,6	22,8	-	-
Œdème généralisé	-	-	-	18,0	20,1	14,8	16
Hyperuricémie	-	-	-	16,3	17,6	-	-
Hausse de l'AST (SGOT)	-	-	-	17,3	15,6	-	-
Hypomagnésémie	-	-	-	18,3	12,8	39	37,6
Acidose	-	-	-	14,2	16,6	-	-
Gain de poids	-	-	-	15,6	15,2	-	-
Hausse de l'ALT (SGPT)	-	-	-	15,6	12,5	-	-
Hyponatrémie	-	-	-	11,4	11,8	-	-
Hyperlipidémie	-	-	-	10,7	9,3	-	-
Hypocalcémie	-	-	-	-	-	30	30
Hypoprotéinémie	-	-	-	-	-	13,4	13,9
Hypoglycémie	-	-	-	-	-	10,5	9,1
Cicatrisation anormale	-	-	-	-	-	10,5	8,7
Appareil locomoteur							
Crampes aux jambes	-	-	-	16,6	15,6	-	-
Myasthénie	-	-	-	12,5	9,7	-	-
Myalgie	-	-	-	12,5	9,3	-	-
Système nerveux							
Tremblements	11,0	11,8	12,3	24,2	23,9	33,9	35,5
Insomnie	8,9	11,8	10,4	40,8	37,7	52,3	47,0
Étourdissements	5,7	11,2	11,0	28,7	27,7	16,2	14,3
Anxiété	-	-	-	28,4	23,9	19,5	17,8
Paresthésie	-	-	-	20,8	18,0	15,2	15,3
Hypertonie	-	-	-	15,6	14,5	-	-
Dépression	-	-	-	15,6	12,5	17,3	16,7
Agitation	-	-	-	13,1	12,8	-	-
Somnolence	-	-	-	11,1	10,4	-	-
Confusion	-	-	-	13,5	7,6	17,3	18,8
Nervosité	-	-	-	11,4	9,0	10,1	10,5
Appareil respiratoire							
Infection	22,0	23,9	19,6	37,0	35,3	15,9	19,9
Dyspnée	15,5	17,3	16,6	36,7	36,3	31	30,3

Augmentation de la toux	15,5	13,3	15,0	31,1	25,6	15,9	12,5
Pharyngite	9,5	11,2	8,0	18,3	13,5	14,1	12,5
Trouble pulmonaire	-	-	-	30,1	29,1	22	18,8
Sinusite	-	-	-	26,0	19,0	11,2	9,8
Rhinite	-	-	-	19,0	15,6	-	-
Épanchement pleural	-	-	-	17,0	13,8	34,3	35,9
Asthme	-	-	-	11,1	11,4	-	-
Pneumonie	-	-	-	10,7	10,4	13,7	11,5
Atélectasie	-	-	-	-	-	13	12,9
Peau et annexes cutanées							
Acné	10,1	9,7	6,4	12,1	9,3	-	-
Éruptions cutanées	-	-	-	22,1	18,0	17,7	18,5
Trouble cutané	-	-	-	12,5	8,7	-	-
Prurit	-	-	-	-	-	14,1	10,5
Sudation	-	-	-	-	-	10,8	10,1
Organes des sens							
Amblyopie	-	-	-	14,9	6,6	-	-
Appareil génito-urinaire							
Infection urinaire	37,2	37,0	33,7	13,1	11,8	18,1	17,8
Hématurie	14	12,1	11,3	-	-	-	-
Nécrose tubulaire	6,3	10,0	5,8	-	-	-	-
Anomalie de la fonction	-	-	-	21,8	26,3	25,6	28,9
Oligurie	-	-	-	14,2	12,8	17	20,6

*MMF: mofétilmycophénolate

Les transplantés rénaux des études contrôlées par placebo présentaient généralement moins de manifestations indésirables dont l'incidence était d'au moins 10 %. De plus, les manifestations en question étaient non seulement qualitativement semblables à celles des études sur la transplantation rénale contrôlées par l'azathioprine, mais aussi moins fréquentes, surtout en ce qui concerne les infections, la leucopénie, l'hypertension, la diarrhée et les infections des voies respiratoires. Toutefois, une incidence d'au moins 10 % des manifestations indésirables suivantes, non signalées dans les études contrôlées par l'azathioprine, a été notée lors des études sur la transplantation rénale contrôlées par placebo : trouble des voies urinaires, bronchite et pneumonie.

Les données ci-dessus montrent que, dans les trois études pivots sur la prévention du rejet d'une greffe rénale, le profil d'innocuité global a été supérieur chez les sujets recevant 2 g/jour de mofétilmycophénolate que chez les sujets traités par 3 g/jour de mofétilmycophénolate.

Les données ci-dessus montrent que les manifestations indésirables observées dans les essais multicentriques contrôlés chez des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques s'équivalent qualitativement, exception faite des affections spécifiques au greffon.

L'état septique, qui consistait généralement en une virémie à CMV, a été légèrement plus fréquent chez les transplantés rénaux sous le mofétilmycophénolate que ceux sous azathioprine. Néanmoins, dans les études sur l'allogreffe cardiaque ou hépatique, l'incidence de l'état septique était comparable chez les sujets sous le mofétilmycophénolate et ceux sous azathioprine.

Pour ce qui est de l'appareil digestif, l'incidence de diarrhée était plus élevée chez les transplantés rénaux et cardiaques recevant le mofétilmycophénolate, par rapport à ceux qui recevaient l'azathioprine. Par contre, elle était semblable chez les transplantés hépatiques recevant le

mofétilmycophénolate ou l'azathioprine.

L'incidence d'affections malignes parmi les 1 483 patients traités dans les essais contrôlés sur la prévention du rejet chez les transplantés rénaux qui ont été suivis pendant au moins un an était semblable à celle qui est rapportée dans la littérature chez les receveurs d'allogreffes rénales.

Une maladie lymphoproliférative ou un lymphome est apparu chez 0,4 % à 1 % des sujets recevant le mofétilmycophénolate (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs dans les essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques lors d'un suivi d'au moins 1 an (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse). Des cancers cutanés, excluant les mélanomes, sont survenus chez 1,6 % à 4,2 % des sujets; l'incidence des autres types d'affections malignes était de 0,7 % à 2,1 %. Les données sur l'innocuité à 3 ans chez les transplantés rénaux et cardiaques n'ont révélé aucun changement inattendu dans l'incidence des affections malignes par rapport aux données à 1 an.

Une neutropénie grave (NAN < 0,5 x 10³/mcl) s'est manifestée chez jusqu'à 2,0 % des transplantés rénaux, jusqu'à 2,8 % des transplantés cardiaques et jusqu'à 3,6 % des transplantés hépatiques recevant le mofétilmycophénolate à raison de 3 g par jour (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et Surveillance et épreuves de laboratoire et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique).

Le tableau ci-dessous montre l'incidence des infections opportunistes survenues chez les transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques dans les essais contrôlés par l'azathioprine sur la prévention du rejet:

Tableau 3 Infections virales ou fongiques lors d'études contrôlées sur la prévention du rejet rénal, cardiaque ou hépatique

	Rejet rénal			Rejet cardiaque		Rejet hépatique	
	MMF* 2 g/jour %	MMF* 3 g/jour %	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour %	MMF* 3 g/jour %	Azathioprine 1.5-3 mg/kg/jour %	MMF* 3 g/jour %	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour %
<i>Herpes simplex</i>	16,7	20,0	19,0	20,8	14,5	10,1	5,9
CMV							
- Virémie/syndrome	13,4	12,4	13,8	12,1	10,0	14,1	12,2
- Maladie invasive tissulaire	8,3	11,5	6,1	11,4	8,7	5,8	8,0
Zona	6,0	7,6	5,8	10,7	5,9	4,3	4,9
- Atteinte cutanée	6,0	7,3	5,5	10,0	5,5	4,3	4,9
<i>Candida</i>	17,0	17,3	18,1	18,7	17,6	22,4	24,4
- Candidose cutanéomuqueuse	15,5	16,4	15,3	18,0	17,3	18,4	17,4

MMF*: mofétilmycophénolate

Lors des études contrôlées par l'azathioprine, les patients recevant le mofétilmycophénolate ont présenté une incidence de moins de 4 % des autres infections opportunistes suivantes : atteinte viscérale de zona; infection urinaire, fongémie/maladie disséminée ou maladie invasive tissulaire à *Candida*; cryptococcose; *Aspergillus* ou *Mucor*; *Pneumocystis jiroveci*.

Dans l'étude contrôlée par placebo sur la transplantation rénale, les infections opportunistes affichaient le même profil que dans les études sur l'allogreffe rénale contrôlées par l'azathioprine, exception faite d'une incidence nettement plus faible d'herpès et de maladie invasive tissulaire à CMV.

Chez les patients recevant le mofétilmycophénolate (2 g ou 3 g) dans des études contrôlées sur la prévention du rejet rénal, cardiaque ou hépatique, environ 2 % des transplantés rénaux ou cardiaques et 5 % des transplantés hépatiques sont décédés d'un état septique grave ou d'une infection (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Chez les transplantés cardiaques, l'incidence globale d'infections opportunistes était plus élevée de 10 % environ chez les patients traités par le mofétilmycophénolate que chez les patients recevant l'azathioprine, mais cette différence n'était pas associée à un excès de mortalité due aux infections ou à l'état septique chez les patients traités par le mofétilmycophénolate.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Le type et la fréquence des manifestations indésirables observées dans le cadre d'une étude clinique menée chez 100 enfants de 3 mois à 18 ans, recevant la suspension orale mofétilmycophénolate à raison de 600 mg/m² deux fois par jour (maximum de 1 g deux fois par jour) étaient généralement similaires à celles observées chez des adultes recevant des gélules mofétilmycophénolate à la dose de 1 g deux fois par jour. Toutefois, les manifestations indésirables suivantes, liées au traitement, ont été signalées chez ≥ 10 % des enfants et étaient plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans : diarrhée, anémie, leucopénie, sepsie et infection.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les manifestations indésirables survenues chez au moins 3 % (mais moins de 10 %) des transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques traités par le mofétilmycophénolate en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes sont les suivantes.

Tableau 4 Manifestations indésirables signalées chez au moins 3 % (< 10 %) des patients adultes recevant le mofétilmycophénolate en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes

Système / appareil de l'organisme	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Organisme entier	distension abdominale, lésion accidentelle, frissons accompagnés de fièvre, kystes, œdème facial, syndrome grippal, hémorragie, hernie, malaise, douleur pelvienne	distension abdominale, cellulite, frissons accompagnés de fièvre, kystes, œdème facial, syndrome grippal, hémorragie, hernie, malaise, douleur au cou, douleur pelvienne	abcès, cellulite, frissons accompagnés de fièvre, kystes, syndrome grippal, hémorragie, anomalies des tests de laboratoire, malaise, douleur au cou

Système / appareil de l'organisme	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Appareil cardiovasculaire	angine de poitrine, fibrillation auriculaire, trouble cardiovasculaire, hypotension, palpitations, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, tachycardie, thrombose, vasodilatation	angine de poitrine, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, insuffisance cardiaque, extrasystoles, arrêt cardiaque, palpitations, pâleur, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, hypertension pulmonaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles supraventriculaires, syncope, vasospasme, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, augmentation de la pression veineuse	arythmie, thrombose artérielle, fibrillation auriculaire, bradycardie, palpitations, syncope, vasodilatation
Appareil digestif	anorexie, œsophagite, flatulence, gastrite, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, candidose gastro-intestinale, gingivite, hyperplasie des gencives, hépatite, iléus, infection, anomalies des tests de la fonction hépatique, ulcération buccale, trouble rectal	anorexie, dysphagie, œsophagite, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal, gingivite, hyperplasie des gencives, infection, ictère, lésion hépatique, anomalies des tests de la fonction hépatique, méléna, trouble rectal, stomatite	dysphagie, œsophagite, gastrite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, iléus, infection, ictère, méléna, ulcération buccale, nausées et vomissements, trouble rectal, ulcère gastrique
Système endocrinien	diabète sucré, trouble parathyroïdien	syndrome de Cushing, diabète sucré, hypothyroïdie	diabète sucré
Sang et lymph	ecchymoses, polyglobulie	pétéchies, augmentation du temps de Quick, augmentation du temps de thromboplastine	coagulopathie, ecchymoses, pancytopenie, augmentation du temps de Quick
Métabolisme et nutrition	acidose, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatinine, déshydratation, augmentation de la gamma glutamyl-transpeptidase, hypercalcémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypervolémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, augmentation de la lactico-déshydrogénase, augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, gain de poids	cicatrisation anormale, augmentation de la phosphatase alcaline, alcalose, déshydratation, goutte, hypocalcémie, hypochlorémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hypophosphatémie, hypovolémie, hypoxie, acidose respiratoire, soif, perte de poids	acidose, augmentation de la phosphatase alcaline, déshydratation, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperphosphatémie, hypervolémie, hyponatrémie, hypoxie, hypovolémie, augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, gain de poids, perte de poids
Appareil locomoteur	arthralgie, trouble articulaire, crampes aux jambes, myalgie, myasthénie	arthralgie, trouble articulaire	arthralgie, crampes aux jambes, myalgie, myasthénie, ostéoporose
Système nerveux	anxiété, dépression, hypertonie, paresthésie, somnolence	convulsion, labilité émotionnelle, hallucinations, neuropathie, anomalies de la pensée, vertige	agitation, convulsions, délire, sécheresse buccale, hypertonie, hypoesthésie, neuropathie, psychose, anomalies de la pensée, somnolence
Appareil respiratoire	asthme, bronchite, œdème pulmonaire, trouble pulmonaire, épanchement pleural, pneumonie, rhinite, sinusite	apnée, atélectasie, bronchite, épistaxis, hémoptysie, hoquets, œdème pulmonaire, néoplasme, douleur, pneumothorax, trouble respiratoire, augmentation des expectorations, altération de la voix	asthme, bronchite, épistaxis, hyperventilation, œdème pulmonaire, pneumothorax, trouble respiratoire, candidose respiratoire, rhinite

Système / appareil de l'organisme	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Peau et annexes cutanées	alopécie, dermatite fongique, hirsutisme, prurit, éruptions cutanées, néoplasme cutané bénin, cancer cutané, trouble cutané, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, sudation	dermatite fongique, hémorragie, prurit, néoplasme cutané bénin, cancer cutané, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, sudation	acné, dermatite fongique, hémorragie, hirsutisme, néoplasme cutané bénin, trouble cutané, ulcère cutané, éruption vésiculobulleuse
Organes des sens	amblyopie, cataractes (pas de précision), conjonctivite	anomalies visuelles, conjonctivite, surdité, trouble des oreilles, otalgie, hémorragie oculaire, acouphène, trouble lacrymal	anomalies visuelles, amblyopie, conjonctivite, surdité
Appareil génito-urinaire	albuminurie, dysurie, hydronéphrose, impuissance, douleur, pyélonéphrite, pollakiurie, trouble urinaire	dysurie, hématurie, impuissance, insuffisance rénale, nycturie, trouble de la prostate, anomalies urinaires, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire	insuffisance rénale aiguë, dysurie, hématurie, insuffisance rénale, œdème scrotal, pollakiurie, incontinence urinaire

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été observées après la commercialisation de mofétilmycophénolate. Ces réactions ont été signalées volontairement par une population dont on ignore la taille, il n'est donc pas toujours possible d'estimer avec exactitude la fréquence de ces réactions ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Infections et infestations : infections causées par des protozoaires

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : lymphome, trouble lymphoprolifératif

Troubles sanguins et lymphatiques : érythroblastopénie, insuffisance médullaire

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, hypogammaglobulinémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchiectasie, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire

Troubles vasculaires : lymphocèle

Les manifestations indésirables suivantes, non mentionnées ci-dessus, ont été signalées dans des essais cliniques et chez des patients traités par le mofétilmycophénolate après la commercialisation du produit:

Troubles congénitaux : des malformations congénitales, y compris des malformations multiples, ont été signalées après la commercialisation du produit chez les enfants de patientes exposées au mofétilmycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs au cours de la grossesse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Les malformations les plus souvent signalées ont été les suivantes :

- anomalies du visage telles que fente labiale, fente palatine, micrognathie et hypertélorisme

orbital;

- anomalies de l'oreille (p. ex. oreille externe ou moyenne anormalement formée ou absente) et de l'œil (p. ex. colobome, microphthalmie);
- anomalies digitales (p. ex. polydactylie, syndactylie, brachydactylie);
- anomalies cardiaques telles que communications interauriculaires ou interventriculaires;
- anomalies de l'œsophage (p. ex. atrésie de l'œsophage);
- anomalies du système nerveux (p. ex. spina bifida).

Grossesses, période puerpérale et affections périnatales : des avortements spontanés ont été signalés chez des patientes exposées au mofétilmycophénolate (45 à 49 %), surtout lorsque l'exposition avait lieu pendant le premier trimestre (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Appareil digestif: colite (parfois causée par le cytomégalo virus), pancréatite, cas isolés d'atrophie villositaire intestinale.

Systèmes sanguin et lymphatique: des cas d'érythroblastopénie et d'hypogammaglobulinémie ont été signalés chez des patients ayant reçu le mofétilmycophénolate en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Il y a lieu d'envisager la mesure et le suivi, au besoin, des taux sériques d'immunoglobulines chez les patients qui contractent des infections récurrentes.

Anomalies des mécanismes de résistance: des infections menaçant le pronostic vital comme la méningite et l'endocardite infectieuse ont été signalées à l'occasion. En outre, des données montrent une fréquence accrue de certains types d'infections comme la tuberculose et autres infections mycobactériennes atypiques.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), parfois mortelle, ont été signalés chez des patients traités par le mofétilmycophénolate. Dans ces cas, les patients présentaient des facteurs de risque de LMP, notamment des traitements immunosuppresseurs et une altération de la fonction immunitaire.

Des cas de néphropathie liée au virus BK ont été observés chez des patients traités par le mofétilmycophénolate. Cette infection peut avoir des conséquences graves, allant parfois jusqu'à la perte du greffon rénal.

Troubles respiratoires: des cas isolés, parfois mortels, de maladie pulmonaire interstitielle et de fibrose pulmonaire ont été signalés chez des patients traités par le mofétilmycophénolate en association avec d'autres agents immunosuppresseurs.

Bronchiectasie : des cas de bronchiectasie chez des adultes et des enfants receveurs de greffe et traités par l en association avec d'autres immunosuppresseurs ont fait l'objet de rapports publiés. Il y a lieu d'envisager des investigations visant à déterminer la présence de bronchiectasie en cas de symptômes pulmonaires persistants comme la toux, la dyspnée ou des infections respiratoires récurrentes. Dans certains rapports de cas publiés, la bronchiectasie était signalée en concomitance avec l'hypogammaglobulinémie.

Troubles généraux et affections au point d'administration : un syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de synthèse de novo des purines a été observé et est caractérisé par de la fièvre, de l'arthralgie, de l'arthrite, de la douleur musculaire et une hausse des marqueurs de l'inflammation.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On recommande de ne pas administrer conjointement le mofétilmycophénolate et l'azathioprine parce que ces deux produits ont la capacité de causer une dépression médullaire et que cette association n'a pas été étudiée en clinique.

Comme la cholestyramine réduit significativement l'ASC de l'acide mycophénolique (AMP), il faut faire preuve de prudence quand on administre le mofétilmycophénolate en même temps que des médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique, car l'efficacité de mofétilmycophénolate pourrait être réduite.

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les patients doivent savoir que, durant le traitement par le mofétilmycophénolate, les vaccins peuvent être moins efficaces et l'emploi de vaccins faits à partir de germes vivants atténués est à éviter. Les médecins devraient consulter le Guide canadien d'immunisation.

On a réalisé des études en vue de vérifier si le mofétilmycophénolate interagit avec l'acyclovir, les antiacides, la cholestyramine, la cyclosporine A, le ganciclovir, le tacrolimus, les contraceptifs oraux et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses avec les autres médicaments qui sont couramment administrés aux transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques n'a été effectuée. Le mofétilmycophénolate n'a pas été administré de façon concomitante avec l'azathioprine.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude formelle sur les interactions médicament-comportement n'a été menée.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves.

Acyclovir : La coadministration du mofétilmycophénolate (1 g) et de l'acyclovir (800 mg) à 12 volontaires en bonne santé n'a pas entraîné de modification notable de l'ASC et de la C_{max} de l'AMP. Toutefois, l'ASC du glycuconjugué phénolique de l'AMP (GAMP) a augmenté de 10,6 % et celle de l'acyclovir, de 21,9 %. Comme la concentration plasmatique du GAMP augmente en présence d'une insuffisance rénale, tout comme la concentration de l'acyclovir, il se peut qu'il y ait compétition entre le mycophénolate et l'acyclovir ou son promédicament (p. ex., le valacyclovir) pour la sécrétion tubulaire, ce qui augmenterait davantage la concentration des deux médicaments.

Antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium, et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): L'absorption d'une dose unique de mofétilmycophénolate (2 g) a été réduite lorsque celle-ci a été administrée à des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde prenant aussi Maalox[®] TC (10 mL quatre fois par jour). La C_{max} et l'ASC de l'AMP étaient respectivement 38 % et 17 % plus faibles que dans les cas où le mofétilmycophénolate a été administré seul à des sujets à jeun. Le mofétilmycophénolate peut être administré aux sujets qui prennent des antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium, mais il est préférable que le mofétilmycophénolate et l'antiacide ne soient pas pris simultanément. Une exposition réduite à l'acide mycophénolique (AMP) a également été observée lorsque des IPP, dont le lansoprazole et le pantoprazole, ont été administrés en concomitance avec le mofétilmycophénolate. Ces données tirées d'études de pharmacocinétique doivent être interprétées avec prudence, car les effets potentiels d'une exposition moindre à l'AMP (lorsque le mofétilmycophénolate est administré en concomitance avec un IPP ou un antiacide) sur les paramètres d'efficacité, comme les taux de rejet ou la perte du greffon, n'ont pas été étudiés.

Cholestyramine : Après l'administration d'une dose unique de 1,5 g de mofétilmycophénolate à des sujets normaux prétraités par 4 g de cholestyramine trois fois par jour pendant quatre jours, l'ASC de l'AMP a diminué de 40 % en moyenne. Cette baisse concorde avec la perturbation du cycle entérohépatique par la liaison irréversible du GAMP recirculant à la cholestyramine, au niveau de l'intestin. L'administration i.v. de mofétilmycophénolate comporte un certain degré de circulation entérohépatique. La coadministration de mofétilmycophénolate et de cholestyramine ou d'autres produits qui peuvent interférer avec le cycle entérohépatique est donc à proscrire.

Cyclosporine: Le mofétilmycophénolate a été administré de façon concomitante avec Sandimmune[®], mais non avec la préparation Neoral[®]. La pharmacocinétique de la cyclosporine (Sandimmune[®]) (à des doses de 275 à 415 mg/jour) n'a pas été modifiée à la suite de l'administration de doses uniques et de doses multiples (deux fois par jour) de 1,5 g de mofétilmycophénolate à 10 transplantés rénaux stables. L'ASC₀₋₁₂ et la C_{max} moyennes (\pm ET) de la cyclosporine après 14 jours de doses multiples de mofétilmycophénolate étaient respectivement de 3 290 (\pm 822) ng•h/mL et de 753 (\pm 161) ng/mL, par rapport à 3 245 (\pm 1 088) ng•h/mL et 700 (\pm 246) ng/mL une semaine avant l'administration du mofétilmycophénolate.

L'effet de la cyclosporine sur la pharmacocinétique du mofétilmycophénolate n'a pu être évalué dans cette étude, mais les concentrations plasmatiques d'AMP étaient semblables à celles des volontaires sains. La cyclosporine a interféré avec le cycle entérohépatique de l'AMP, ce qui entraîne une réduction de l'exposition à l'AMP de 30 à 50 % chez les transplantés rénaux traités par le mofétilmycophénolate et la cyclosporine A, comparativement aux patients recevant le sirolimus ou le bélatcept en association avec des doses semblables de mofétilmycophénolate. À l'inverse, il faut s'attendre à des changements dans l'exposition à l'AMP lorsqu'on fait passer les patients d'un traitement par cyclosporine A à un traitement par l'un des immunosuppresseurs qui n'interfèrent pas avec le cycle entérohépatique de l'AMP (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Médicaments ayant un effet sur la glucuroconjugaison

L'administration concomitante de médicaments inhibant la glucuroconjugaison de l'AMP peut augmenter l'exposition à l'AMP (p. ex. une augmentation de l'ASC_{0-∞} de l'AMP de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante d'isavuconazole). Il est donc recommandé de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le mofétilmycophénolate.

Ganciclovir : À la suite de l'administration de doses uniques à 12 transplantés rénaux stables, aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le mofétilmycophénolate (1,5 g) et le ganciclovir i.v. (5 mg/kg). L'ASC et la C_{max} moyennes (\pm ET) du ganciclovir (n = 10) étaient respectivement de 54,3 (\pm 19,0) mcg•h/mL et de 11,5 (\pm 1,8) mcg/mL après la coadministration des deux médicaments, comparativement à 51,0 (\pm 17,0) mcg•h/mL et 10,6 (\pm 2,0) mcg/mL après l'administration du ganciclovir i.v. seul. L'ASC et la C_{max} moyennes (\pm ET) de l'AMP (n = 12) après la coadministration étaient respectivement de 80,9 (\pm 21,6) mcg•h/mL et de 27,8 (\pm 13,9) mcg/mL, par rapport à 80,3 (\pm 16,4) mcg•h/mL et 30,9 (\pm 11,2) mcg/mL après l'administration du mofétilmycophénolate seul. On ne prévoit donc aucune modification substantielle de la pharmacocinétique de l'AMP et il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du mofétilmycophénolate. Cependant, comme la concentration plasmatique du GAMP augmente en présence d'une insuffisance rénale, à l'instar de celle du ganciclovir, il est possible qu'il y ait compétition entre les deux médicaments pour la sécrétion tubulaire, ce qui augmenterait davantage la concentration des deux produits. Chez les insuffisants rénaux qui reçoivent conjointement du mofétilmycophénolate et du ganciclovir ou son promédicament (p. ex., le valganciclovir), une surveillance attentive et le respect des recommandations posologiques du ganciclovir ou de son promédicament (p. ex., le valganciclovir) s'imposent.

Rifampicine : Après correction en fonction de la dose, une réduction de 70 % de l'exposition à l'AMP ($ASC_{0-12\text{ h}}$) a été observée lors de l'administration concomitante de rifampicine chez un seul patient, après une transplantation cœur-poumon. Il est donc recommandé de surveiller les taux d'exposition à l'AMP et d'ajuster les doses de mofétilmycophénolate en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance.

Tacrolimus: L'exposition au tacrolimus administré en concomitance avec le mofétilmycophénolate n'a eu aucun effet sur l'ASC ni sur la C_{max} de l'AMP chez les transplantés hépatiques. Une étude récente menée auprès de transplantés rénaux a donné lieu à des constatations semblables.

Il a été montré que chez les transplantés rénaux, la concentration de tacrolimus ne semblait pas être modifiée par le mofétilmycophénolate.

Toutefois, chez les transplantés hépatiques, il y avait une augmentation de 20 % dans l'ASC du tacrolimus lorsque des doses multiples de mofétilmycophénolate (1,5 g deux fois par jour) étaient administrées à des patients sous tacrolimus.

Telmisartan : L'administration concomitante de telmisartan et de mofétilmycophénolate a entraîné une réduction d'environ 30 % des concentrations d'acide mycophénolique (AMP). Le telmisartan affecte l'élimination de l'AMP par une hausse de l'expression des PPAR gamma (récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes), qui à son tour amène une expression et une activité accrues de l'enzyme UGT1A9 et stimule la glycoconjuguaison. L'expérience avec la coadministration du mofétilmycophénolate et de telmisartan est limitée. La prudence est de mise lorsqu'on administre le mofétilmycophénolate en concomitance avec du telmisartan, et il faut envisager de surveiller les concentrations de mofétilmycophénolate.

Contraceptifs oraux: À la suite de l'administration de doses uniques à des femmes en bonne santé, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre le mofétilmycophénolate (1 g) et deux comprimés Ortho-Novum[®] 7/7/7 (1 mg de noréthindrone et 35 mcg d'éthinylœstradiol).

Par ailleurs, dans une étude portant sur la coadministration de mofétilmycophénolate (1 g deux fois par jour) et de contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol (0,02-0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05-0,20 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05-0,10 mg) réalisée auprès de 18 femmes atteintes de psoriasis au cours de trois cycles menstruels n'a mis en évidence aucune influence cliniquement pertinente du mofétilmycophénolate sur les concentrations sériques de progestérone, de LH (lutéinostimuline) et de FSH (folliculostimuline), ce qui indique que le mofétilmycophénolate n'altère aucunement l'action anovulante des contraceptifs oraux. Les propriétés pharmacocinétiques des contraceptifs oraux n'étaient pas altérées dans une mesure pertinente sur le plan clinique par l'administration concomitante du mofétilmycophénolate.

Ces études démontrent l'absence d'interaction pharmacocinétique notable, mais on ne peut exclure la possibilité de changements dans la pharmacocinétique du contraceptif oral qui pourraient entraver son efficacité s'il est pris conjointement avec le mofétilmycophénolate pendant une longue durée.

Antibiotiques : les antibiotiques agissant contre les bactéries productrices de β -glucuronidase présentes dans l'intestin (p. ex. les antibiotiques des classes suivantes : aminoglycosides, céphalosporines, fluoroquinolones et pénicillines) peuvent interférer avec le cycle entérohépatique du GAMP ou de l'AMP, entraînant une exposition générale réduite à l'AMP (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Triméthoprim-sulfaméthoxazole, norfloxacine et métronidazole : L'administration d'une dose unique de mofétilmycophénolate (1,5 g) à 12 hommes volontaires sains au jour 8 d'une cure de 10 jours par Bactrim[®] DS (160 mg de triméthoprim-800 mg de sulfaméthoxazole), à raison de deux doses par jour, n'a aucunement influé sur la biodisponibilité de l'AMP. L'ASC et la C_{max} moyennes (\pm ET) de l'AMP après la coadministration étaient respectivement de 75,2 (\pm 19,8) mcg•h/mL et de 34,0 (\pm 6,6) mcg/mL, comparativement à 79,2 (\pm 27,9) mcg•h/mL et 34,2 (\pm 10,7) mcg/mL après l'administration du mofétilmycophénolate seul.

L'administration concomitante de mofétilmycophénolate et de tout antibiotique séparément n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique à l'AMP. En revanche, l'exposition systémique (ASC) à l'AMP était réduite de 10 %, de 19 % et de 33 % après l'administration d'une dose unique de mofétilmycophénolate en concomitance avec la norfloxacine, le métronidazole et la norfloxacine en association avec le métronidazole, respectivement (différences statistiquement significatives uniquement lorsqu'on compare l'association norfloxacine-métronidazole aux valeurs initiales [$p = 0,01$]).

Ciprofloxacine ou amoxicilline en association avec de l'acide clavulanique: On a observé des réductions de 54 % des concentrations de l'AMP entre deux administrations (période de creux) de MMF chez des transplantés rénaux dans les jours suivant immédiatement le début d'un traitement par voie orale par la ciprofloxacine ou l'amoxicilline en association avec de l'acide clavulanique. Cet effet avait tendance à diminuer avec la poursuite du traitement antibiotique, et à cesser une fois ce traitement terminé. Le changement noté dans les concentrations de l'AMP entre deux administrations de MMF pourrait ne pas refléter avec exactitude les variations dans l'exposition globale à l'AMP; la pertinence clinique de ces observations n'est donc pas claire.

Vaccins vivants: On ne doit pas administrer de vaccins vivants aux personnes immunodéprimées. Il est possible que la réponse immunitaire à d'autres vaccins soit réduite.

Autres interactions: La valeur mesurée de la clairance rénale du GAMP indique que le produit est éliminé par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. La coadministration de probénécide, un inhibiteur de la sécrétion tubulaire, et de mofétilmycophénolate à des singes triple l'ASC plasmatique du GAMP, ce qui appuie cette observation. Il est donc possible que d'autres médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire entrent en compétition avec le GAMP, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques du GAMP ou de l'autre médicament qui subit une sécrétion tubulaire.

Les médicaments qui modifient la flore gastro-intestinale peuvent interagir avec le mofétilmycophénolate en perturbant le cycle entérohépatique. La perturbation de l'hydrolyse du GAMP peut réduire la quantité d'AMP disponible pour absorption.

L'administration concomitante de sevelamer et de mofétilmycophénolate aux adultes a réduit de 30 % et de 25 % la C_{max} et l'ASC_{0-12 h} de l'AMP, respectivement. Ces données laissent à penser que le sevelamer et d'autres chélateurs du phosphate ne contenant pas de calcium ne devraient pas être administrés en concomitance avec le mofétilmycophénolate, afin de réduire au minimum l'effet sur l'absorption de l'AMP.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mofétilmycophénolate (MMF) a prolongé la survie des greffons allogéniques (rein, cœur, foie, intestin, membres, grêle, îlots pancréatiques et moelle osseuse) chez des modèles d'animaux de laboratoire. Il a également fait régresser le rejet aigu en cours dans des modèles d'allogreffes rénales chez le chien et d'allogreffes cardiaques chez le rat. De plus, il a inhibé l'artériopathie proliférative dans des modèles expérimentaux d'allogreffes aortiques et cardiaques chez le rat et de xéno greffes cardiaques chez les primates. Dans ces études, le MMF a été utilisé seul ou avec d'autres immunosuppresseurs. Le MMF a inhibé les réponses inflammatoires d'origine immune chez des modèles animaux; il a également inhibé la formation de tumeurs et prolongé la survie dans des modèles murins de greffes de tumeur.

Après administration orale, le MMF est absorbé rapidement et est hydrolysé en acide mycophénolique (AMP), le métabolite actif. L'AMP est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine-monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et, de ce fait, il inhibe la voie de

synthèse *de novo* du nucléotide dérivé de la guanosine sans incorporation dans l'ADN. Comme la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes B est essentiellement tributaire de la synthèse *de novo* des purines, tandis que les autres cellules peuvent utiliser des voies détournées, l'AMP a des effets cytostatiques puissants sur les lymphocytes. L'AMP inhibe la réponse proliférative des lymphocytes T et des lymphocytes B à une stimulation allospécifique et à une stimulation par des mitogènes. L'adjonction de guanosine ou de désoxyguanosine annule les effets cytostatiques de l'AMP sur les lymphocytes. L'AMP s'oppose également à la formation d'anticorps par les lymphocytes B. L'AMP prévient la glycosylation des glycoprotéines lymphocytaires et monocytaires intervenant dans l'adhésion intercellulaire aux cellules endothéliales et peut empêcher la mobilisation des leucocytes aux foyers d'inflammation ainsi que le rejet des greffes. Le MMF n'a pas inhibé les étapes initiales de l'activation des mononucléaires périphériques chez l'humain, comme la production d'interleukine-1 (IL-1) et d'interleukine-2 (IL-2), mais il a bloqué le couplage de ces événements à la synthèse de l'AND et à la prolifération.

10.2 Pharmacodynamie

Voir la section 10.1 Mode d'action. Aucun autre renseignement ne figurait dans la monographie au moment de son approbation.

10.3 Pharmacocinétique

Suivant l'administration orale ou intraveineuse, le MMF est rapidement et complètement biotransformé en AMP, le métabolite actif. L'absorption du médicament est rapide et pratiquement complète après l'administration par voie orale. La concentration de substance mère, le MMF, est mesurable dans la circulation générale durant la perfusion intraveineuse; toutefois, peu après l'arrêt de la perfusion (environ 5 minutes après) ou après l'ingestion orale, la concentration de MMF est inférieure au seuil de quantification (0,4 mcg/mL).

Absorption : La biodisponibilité absolue (biodisponibilité de la forme orale par rapport à la forme i.v.) du MMF (d'après l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de l'AMP) a été en moyenne de 94 % chez 12 volontaires sains. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) pour l'AMP semble augmenter proportionnellement à la dose chez les transplantés rénaux recevant des doses multiples de MMF jusqu'à concurrence de 3 g par jour (voir le tableau 5 pour les paramètres pharmacocinétiques).

Effet des aliments: La nourriture (27 g de gras, 650 calories) n'a pas influencé le degré d'absorption (ASC de l'AMP) du MMF lorsque celui-ci a été administré à raison de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la C_{max} de l'AMP a diminué de 40 % en présence d'aliments (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Le volume apparent de distribution moyen (\pm ET) de l'AMP chez 12 volontaires bien portants a été d'environ 3,6 (\pm 1,5) L/kg après administration i.v. et d'environ 4,0 (\pm 1,2) L/kg après administration orale. Aux concentrations cliniquement pertinentes, l'AMP est lié à 97 % à l'albumine plasmatique. Le GAMP est lié à 82 % à l'albumine plasmatique aux concentrations de GAMP normalement rencontrées chez les transplantés rénaux stables; cependant, à des concentrations plus élevées de GAMP (comme celles qui sont observées chez les sujets ayant une insuffisance rénale ou dont la fonction du greffon est retardée), le taux de liaison de l'AMP peut être réduit par suite de la compétition entre le GAMP et l'AMP pour la fixation aux protéines. Le rapport moyen entre la

concentration de radioactivité dans le sang et la concentration dans le plasma se situait aux alentours de 0,6, ce qui indique une faible diffusion de l'AMP et du GAMP dans les éléments figurés du sang.

Les études *in vitro* visant à évaluer l'effet d'autres agents sur la liaison de l'AMP à l'albumine sérique humaine (ASH) ou aux protéines plasmatiques ont indiqué que le salicylate (à 25 mg/dL avec ASH) et le GAMP (à ≥ 460 mcg/mL avec protéines plasmatiques) augmentent la fraction libre d'AMP. Aux concentrations excédant celles qu'on voit en clinique, la cyclosporine, la digoxine, le naproxen, la prednisone, le propranolol, le tacrolimus, la théophylline, le tolbutamide et la warfarine n'ont pas augmenté la fraction libre d'AMP. À des concentrations atteignant 100 mcg/mL, l'AMP a eu peu d'effet sur la liaison de la warfarine, de la digoxine ou du propranolol, mais il a fait passer le taux de liaison de la théophylline de 53 % à 45 % et celui de la phénytoïne de 90 % à 87 %.

Métabolisme: Après l'administration orale ou intraveineuse, le MMF est complètement biotransformé en AMP, le métabolite actif. Lors de l'ingestion orale, la biotransformation en AMP a lieu avant qu'il n'atteigne la circulation générale. L'AMP est métabolisé principalement par la glucuronyl-transférase (isoforme UGT1A9) pour former le glycoconjugué phénolique de l'AMP (GAMP).

In vivo, le GAMP est de nouveau converti en AMP libre dans le cycle entérohépatique. Une faible quantité d'acylglucuronide (AcMPAG) est également produite. L'AcMPAG est actif sur le plan pharmacologique et on croit qu'il est à l'origine de certains des effets secondaires du MMF (diarrhée, leucopénie). Après l'ingestion de MMF par des sujets bien portants, on retrouve également les métabolites suivants de la fraction 2-hydroxyéthyl-morpholino dans l'urine : la N-(2-carboxyméthyl)-morpholine, la N-(2-hydroxyéthyl)-morpholine et le N-oxyde de la N-(2-hydroxyéthyl)-morpholine.

Les pics secondaires de la courbe de la concentration plasmatique de l'AMP en fonction du temps sont généralement observés entre 6 et 12 heures après la prise du médicament. L'administration concomitante de cholestyramine (4 g, trois fois par jour) a réduit d'environ 40 % l'ASC de l'AMP (essentiellement à la suite de la baisse de la concentration dans la partie terminale de la courbe). Ces observations laissent supposer que la réabsorption par le biais du cycle entérohépatique contribue à la concentration plasmatique de l'AMP.

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet systématique sur la pharmacocinétique de l'AMP. L'ASC moyenne de l'AMP a augmenté de 50 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave ($FG < 25$ mL/min/1,73 m²), mais les fluctuations autour de la moyenne étaient considérables. L'ASC moyenne du GAMP a été multipliée par un facteur de 3 à 6 (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Élimination

Une quantité négligeable du médicament est éliminée dans l'urine sous forme d'AMP (< 1 % de la dose). Après l'administration orale de MMF radiomarké, la totalité de la dose administrée était récupérée; 93 % de la dose était retrouvée dans l'urine et 6 % dans les selles. La majeure partie (environ 87 %) de la dose est éliminée dans l'urine sous forme de GAMP. Aux concentrations observées en clinique, l'AMP n'est pas éliminé par l'hémodialyse. De même, les concentrations de

GAMP normalement rencontrées en clinique ne sont pas modifiées par l'hémodialyse, mais à des concentrations plasmatiques supérieures à 100 mcg/mL, de faibles quantités de ce métabolite sont éliminées.

Les paramètres d'élimination varient en fonction du type de traitement concomitant avec d'autres immunosuppresseurs, du moment post-transplantation, de la concentration d'albumine plasmatique et de la fonction rénale. Chez les volontaires sains et les patients atteints de maladies auto-immunes, on a observé des valeurs approximatives de clairance de 10,6 l/h et 8,27 l/h respectivement et des valeurs de demi-vie de 17 heures. Chez les transplantés, les valeurs moyennes de clairance étaient plus élevées (entre 11,9 et 34,9 l/h) et les valeurs moyennes de demi-vie, plus courtes (entre 5 et 11 heures), avec peu de différence entre les transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparativement à celles observées immédiatement après la transplantation.

Le devenir métabolique de l'AMP repose sur l'activité de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) et la protéine 2 associée à la multirésistance médicamenteuse (multidrug resistance-associated protein 2 ou MRP2) participent à la biotransformation de l'AMP; des isoformes de l'OATP, la MRP2 et la protéine de résistance au cancer du sein (BRCP) sont des transporteurs participant à l'excrétion biliaire des glucuronides. La protéine 1 de multirésistance médicamenteuse (MDR1) peut aussi participer au transport de l'AMP, mais sa contribution semble restreinte au processus d'absorption. Dans le rein, l'AMP et ses métabolites interagissent fortement avec les transporteurs d'anions organiques.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées**

La pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement évaluée chez les personnes âgées.

- **Sexe**

On a compilé les données issues de plusieurs études en vue d'examiner s'il y avait des différences liées au sexe dans la pharmacocinétique de l'AMP (les données ont été ajustées en fonction d'une dose orale de 1 g). L'ASC₀₋₁₂ moyenne (\pm ET) de l'AMP était de 32,0 (\pm 14,5) mcg•h/mL pour les hommes (n = 79) et de 36,5 (\pm 18,8) mcg•h/mL pour les femmes (n = 41), tandis que la C_{max} moyenne (\pm ET) de l'AMP était de 9,96 (\pm 6,19) mcg/mL chez les sujets de sexe masculin et de 10,6 (\pm 5,64) mcg/mL chez les sujets de sexe féminin. Ces différences ne sont pas cliniquement significatives.

- **Pharmacocinétique chez des sujets volontaires sains et des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques**

Le tableau ci-dessous illustre les paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm ET) de l'AMP après l'administration orale de doses uniques de MMF à des volontaires bien portants et de doses multiples à des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques. Peu après la transplantation (moins de 40 jours après), l'ASC moyenne de l'AMP des receveurs de greffe en question était 30 % moins élevée que celle observée longtemps après (3 à 6 mois après), tandis que la C_{max} était environ 40 % moins élevée. C'est ce qu'on appelle la non-stationnarité de la pharmacocinétique de l'AMP.

Chez les transplantés rénaux, les valeurs de l'ASC de l'AMP obtenues après l'administration intraveineuse de 1 g de mofétilmycophénolate deux fois par jour au début de la période qui suit la transplantation sont comparables aux valeurs obtenues après l'administration orale de 1 g de mofétilmycophénolate deux fois par jour. Chez les transplantés hépatiques, l'administration

intraveineuse de 1 g de mofétilmycophénolate deux fois par jour suivie de 1,5 g de mofétilmycophénolate par voie orale permet d'obtenir des valeurs de l'ASC de l'AMP semblables à celles que l'on retrouve chez les transplantés rénaux prenant 1 g de mofétilmycophénolate deux fois par jour.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de l'AMP (moyenne [± ÉT]) après l'administration de MMF à des volontaires sains (dose unique) et à des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques (doses multiples)

	Dose/Voie	T _{max} (h)	C _{max} (mcg/mL)	ASC totale (mcg•h/mL)
Volontaires sains (dose unique)	1 g/orale	0,80 (± 0,36) (n = 129)	24,5 (± 9,5) (n = 129)	63,9 (± 16,2) (n = 117)
Transplantés rénaux (deux fois par jour)	Dose/Voie	T_{max} (h)	C_{max} (mcg/mL)	ASC₀₋₁₂ durant l'intervalle posologique (mcg•h/mL)
Délai après la transplantation				
5 jours	1 g/i.v.	1,58 (± 0,46) (n = 31)	12,0 (± 3,82) (n = 31)	40,8 (± 11,4) (n = 31)
6 jours	1 g/orale	1,33 (± 1,05) (n = 31)	10,7 (± 4,83) (n = 31)	32,9 (± 15,0) (n = 31)
Peu après (< 40 jours)	1 g/orale	1,31 (± 0,76) (n = 25)	8,16 (± 4,50) (n = 25)	27,3 (± 10,9) (n = 25)
Peu après (< 40 jours)	1,5 g/orale	1,21 (± 0,81) (n = 27)	13,5 (± 8,18) (n = 27)	38,4 (± 15,4) (n = 27)
Longtemps après (> 3 mois)	1,5 g/orale	0,90 (± 0,24) (n = 23)	24,1 (± 12,1) (n = 23)	65,3 (± 35,4) (n = 23)
Transplantés cardiaques (deux fois par jour)	Dose/Voie	T_{max} (h)	C_{max} (mcg/mL)	ASC₀₋₁₂ durant l'intervalle posologique (mcg•h/mL)
Délai après la transplantation				
Peu après (la veille du congé de l'hôpital)	1,5 g/orale	1,8 (± 1,3) (n = 11)	11,5 (± 6,8) (n = 11)	43,3 (± 20,8) (n = 9)
Longtemps après (> 6 mois)	1,5 g/orale	1,1 (± 0,7) (n = 52)	20,0 (± 9,4) (n = 52)	54,1* (± 20,4) (n = 49)
Transplantés hépatiques (deux fois par jour)	Dose/Voie	T_{max} (h)	C_{max} (mcg/mL)	ASC₀₋₁₂ durant l'intervalle posologique (mcg•h/mL)
Délai après la transplantation				
4-9 jours	1,0 g/i.v.	1,50 (± 0,517) (n = 22)	17,0 (± 12,7) (n = 22)	34,0 (± 17,4) (n = 22)
Peu après (5-8 jours)	1,5 g/orale	1,15 (± 0,432) (n = 20)	13,1 (± 6,76) (n = 20)	29,2 (± 11,9) (n = 20)
Longtemps après (3 mois)	1,5 g/orale	1,44 (± 1,03) (n = 9)	16,3 (± 11,9) (n = 9)	38,6 (± 10,8) (n = 9)

Longtemps après (> 6 mois)	1,5 g/orale	1,37 (± 0,477) (n = 9)	19,6 (± 9,86) (n = 9)	52,5 (± 14,4) (n = 9)
----------------------------	-------------	------------------------------	-----------------------------	-----------------------------

* Les valeurs de l'ASC₀₋₁₂ sont extrapolées à partir des données sur les échantillons prélevés pendant 4 heures.

• Retard de fonctionnement du greffon rénal après la transplantation

Chez les sujets dont la fonction du greffon rénal a été retardée après une transplantation, l'ASC₀₋₁₂ moyenne de l'AMP était sensiblement la même, mais l'ASC₀₋₁₂ du GAMP était de 2 à 3 fois plus élevée que chez les transplantés n'affichant pas de retard dans la fonction du greffon rénal. Dans les trois études pivots sur la prévention du rejet, un retard dans la fonction du greffon a été observé chez 298 des 1 483 sujets (20 %). Bien que l'incidence de certaines manifestations indésirables (anémie, thrombopénie, hyperkaliémie) soit plus élevée quand il y a un retard dans la fonction du greffon qu'en l'absence d'un tel retard, ces manifestations n'étaient pas plus fréquentes avec le mofétilmycophénolate qu'avec l'azathioprine ou un placebo. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces patients, mais une surveillance étroite s'impose (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Retard de fonctionnement du greffon rénal après la transplantation).

• Hémodialyse

Aux concentrations cliniquement pertinentes, l'AMP n'est pas éliminé par l'hémodialyse. De même, l'hémodialyse n'a pas d'effet sur les concentrations normales de GAMP; à des concentrations plus élevées (> 100 mcg/mL), l'hémodialyse n'élimine que de faibles quantités de GAMP.

• Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

Le tableau ci-après résume les paramètres pharmacocinétiques moyens (± ET) de l'AMP à la suite de l'administration de doses orales uniques de MMF à des insuffisants rénaux et hépatiques n'ayant pas subi de transplantation.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de l'AMP (moyenne [± ÉT]) après l'administration de doses uniques de gélules de MMF à des sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique chronique

Insuffisance rénale (nombre de sujets)	Dose	T _{max} (h)	C _{max} (mcg/mL)	ASC ₀₋₉₆ (mcg•h/mL)
Volontaires sains FG > 80 mL/min/1,73 m ² (n = 6)	1 g	0,75 (± 0,27)	25,3 (± 7,99)	45,0 (± 22,6)
Insuffisance rénale légère FG 50-80 mL/min/1,73 m ² (n = 6)	1 g	0,75 (± 0,27)	26,0 (± 3,82)	59,9 (± 12,9)
Insuffisance rénale modérée FG 25-49 mL/min/1,73 m ² (n = 6)	1 g	0,75 (± 0,27)	19,0 (± 13,2)	52,9 (± 25,5)
Insuffisance rénale grave FG < 25 mL/min/1,73 m ² (n = 7)	1 g	1,00 (± 0,41)	16,3 (± 10,8)	78,6 (± 46,4)
Insuffisance hépatique (nombre de sujets)	Dose	T _{max} (h)	C _{max} (mcg/mL)	ASC ₀₋₄₈ (mcg•h/mL)
Volontaires sains (n = 6)	1 g	0,63 (± 0,14)	24,3 (± 5,73)	29,0 (± 5,78)
Cas de cirrhose alcoolique (n = 18)	1 g	0,85 (± 0,58)	22,4 (± 10,1)	29,8 (± 10,7)

- **Insuffisance hépatique**

Dans une étude où des doses uniques (1 g, voie orale) ont été administrées à 18 volontaires porteurs d'une cirrhose alcoolique et à 6 volontaires sains, les processus de glycuconjugaison hépatique de l'AMP ont semblé relativement peu influencés par une atteinte du parenchyme hépatique quand on a comparé les paramètres pharmacocinétiques des deux groupes de sujets. Il faut toutefois noter que, pour des raisons qu'on ignore, l'ASC était environ 50 % moindre chez les volontaires sains de cette étude que chez les volontaires sains des autres études, ce qui complique la comparaison entre les volontaires cirrhotiques et les volontaires sains. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus varient probablement selon la nature et la cause de l'affection. Dans une étude où des doses uniques intraveineuses (1 g) ont été administrées à 6 volontaires porteurs d'une cirrhose alcoolique, l'ASC de l'AMP était de 44,1 mcg•h/mL (\pm 15,5).

- **Insuffisance rénale**

Dans une étude sur des doses uniques, on a administré du MMF sous forme de gélule ou par perfusion intraveineuse de 40 minutes. Après l'administration orale, l'ASC moyenne de l'AMP plasmatique était à peu près 75 % plus élevée chez les volontaires ayant une insuffisance rénale chronique grave (filtration glomérulaire [FG] < 25 mL/min/1,73 m²) que chez les volontaires sains (FG > 80 mL/min/1,73 m²). Toutefois, l'ASC moyenne du GAMP après l'administration de doses uniques était de 3 à 6 fois plus élevée chez les volontaires présentant une insuffisance rénale grave que chez les volontaires ayant une insuffisance rénale légère ou les volontaires en santé, ce qui cadre avec l'élimination rénale du GAMP. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'exposition à long terme à ce niveau de GAMP.

Après une seule dose (1 g) intraveineuse à quatre volontaires ayant une insuffisance rénale chronique grave (FG < 25 mL/min/1,73 m²), l'ASC de l'AMP plasmatique était de 62,4 mcg•h/mL (\pm 19,3). L'administration de doses multiples de MMF à des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique grave n'a pas été étudiée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

L'ASC des concentrations plasmatiques de l'AMP et du GAMP a été en moyenne plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique grave qui ont reçu des doses uniques de MMF que chez les sujets présentant une insuffisance rénale moins marquée ou chez les sujets normaux. Aucune donnée n'est disponible sur l'innocuité de l'exposition prolongée à ces taux de GAMP.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15°C et 30 °C. Protéger de la lumière. Conserver dans l'emballage original.

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les jeter avec les ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme le mofétilmycophénolate s'est révélé tératogène (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), par conséquent, ne pas ouvrir ni écraser les comprimés de ACH-Mycophenolate.

Atgam® (globuline antithymocytes [équine]) Marque déposée de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Bactrim® DS Marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée
Maalox® TC Marque déposée de Novartis Santé familiale Canada Inc.
Neoral® (cyclosporine) Marque déposée de Novartis AG
Orthoclone OKT®3 (muromonab-CD3) Marque déposée de Johnson & Johnson
Ortho-Novum® 7/7/7 Marque déposée de Johnson & Johnson
Sandimmune® (cyclosporine) Marque déposée de Novartis AG

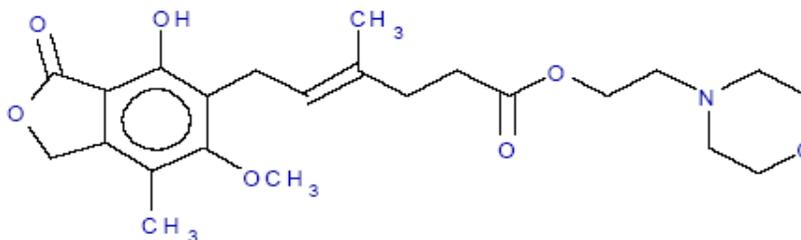
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13. INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre	Mofétilmycophénolate
Nom chimique	2-morpholinoéthyl(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-méthyl-4-hexénoate
Formule moléculaire	C ₂₃ H ₃₁ NO ₇
Masse moléculaire	433,50 g / mol

Formule de structure



Propriétés physicochimiques Le mofétilmycophénolate est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé.

Caractéristiques du produit

Solubilité	Légèrement soluble dans l'eau (43 mcg/mL à un pH de 7,4); plus grande solubilité en milieu acide (4,27 mg/mL à un pH de 3,6). Aisément soluble dans le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'acétone, l'acétonitrile, le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle; soluble dans le méthanol et le carbonate de propylène; à peine soluble dans l'éthanol anhydre; légèrement soluble dans l'isopropanol et l'éther diéthylique et très peu soluble dans l'hexane.
pKa et pH	pKa ₁ = 5,6 pour le groupement fonctionnel morpholino pKa ₂ = 8,5 pour le groupement fonctionnel phénol
Coefficient de partage	Le coefficient de partage apparent dans une solution tampon 1-octanol/eau (pH 7,4) est de 238.
Point de fusion	96 ± 3 °C

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de mofétilmycophénolate comme traitement d'appoint pour prévenir le rejet après une transplantation ont été évaluées dans des essais multicentriques randomisés à double insu: 3 essais chez des transplantés rénaux, 1 essai chez des transplantés cardiaques et 1 essai chez des transplantés hépatiques.

Transplantation rénale

Adultes

Les trois études sur la transplantation rénale ont comparé le mofétilmycophénolate oral (1 g deux fois par jour et 1,5 g deux fois par jour) à l'azathioprine (2 études) et à un placebo (1 étude) lorsqu'ils sont administrés en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes pour prévenir les épisodes de rejet aigu. Dans une étude, on a également administré un traitement d'induction par une globuline antithymocytes [équine] (Atgam[®]). Les trois études sont décrites selon le ou les pays où elles se sont déroulées. Une de ces études a été réalisée dans 14 centres aux États-Unis, une a eu lieu dans 20 centres en Europe et la troisième a été menée dans 21 centres en Europe, au Canada et en Australie.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement ayant subi un rejet aigu confirmé par biopsie ou un échec thérapeutique (défini par l'abandon prématuré de l'étude pour n'importe quelle raison sans rejet préalable confirmé par biopsie) dans les six mois suivant la transplantation. Lorsque le mofétilmycophénolate était administré conjointement à l'induction par une globuline antithymocytes [équine] (Atgam[®]) (une étude) et avec la cyclosporine et des corticostéroïdes (les trois études), on a montré qu'il réduisait significativement l'incidence d'échecs thérapeutiques par rapport aux trois protocoles suivants : (1) induction par une globuline antithymocytes [équine] (Atgam[®])-azathioprine-cyclosporine-corticostéroïdes, (2) azathioprine-cyclosporine-corticostéroïdes et (3) cyclosporine-corticostéroïdes.

Enfants

Une étude ouverte sur l'innocuité et la pharmacocinétique de la suspension orale de mofétilmycophénolate administrée à raison de 600 mg/m² deux fois par jour (maximum de 1 g deux fois par jour) en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes a été réalisée dans des centres des États-Unis (9), de l'Europe (5) et de l'Australie (1), chez 100 enfants (de 3 mois à 18 ans) recevant ce traitement pour la prévention du rejet d'une allogreffe rénale.

Transplantation cardiaque

Une étude multicentrique, parallèle, comparative, randomisée et à double insu a été menée chez des receveurs d'une première greffe cardiaque dans 20 centres aux États-Unis, 1 centre au Canada, 5 centres en Europe et 2 centres en Australie. Le nombre total de patients inscrits était de 650 : 72 patients n'ont pas reçu de médicament à l'étude et 578 patients en ont reçu un. Les patients ont reçu le mofétilmycophénolate à raison de 1,5 g deux fois par jour (n = 289) ou de l'azathioprine à raison de 1,5-3 mg/kg/jour (n = 289), en association avec la cyclosporine (Sandimmune[®] ou Neoral[®]) et des corticostéroïdes comme traitement immunosuppresseur d'entretien.

Transplantation hépatique

Une étude multicentrique, parallèle, comparative, randomisée et à double insu a été menée chez des receveurs d'une première greffe hépatique dans 16 centres aux États-Unis, 2 centres au Canada, 4 centres en Europe et 1 centre en Australie. Le nombre total de patients inscrits était de 565. Les patients ont reçu mofétilmycophénolate par voie intraveineuse à raison de 1 g deux fois par jour pendant un maximum de 14 jours suivi de 1,5 g de mofétilmycophénolate par voie orale deux fois par jour ou de l'azathioprine à raison de 1-2 mg/kg/jour, par voie intraveineuse puis par voie orale, en association avec la cyclosporine (Neoral®) et des corticostéroïdes comme traitement immunosuppresseur d'entretien.

14.2 Résultats de l'étude

Transplantation rénale

Adultes

Le mofétilmycophénolate, en association avec des corticostéroïdes et la cyclosporine, a réduit significativement ($p < 0,05$) l'incidence d'échecs thérapeutiques dans les six mois suivant la greffe. Les tableaux suivants résument les résultats de ces études : (1) le taux d'échecs thérapeutiques, (2) le pourcentage de sujets qui ont subi un rejet aigu confirmé par biopsie durant le traitement et (3) le taux d'abandons prématurés pour toute autre raison que la perte du greffon ou le décès, sans épisode préalable de rejet aigu confirmé par biopsie. On a suivi les sujets qui ont abandonné l'étude de façon prématurée pour établir les taux de décès ou de perte du greffon (les incidences cumulatives sont résumées séparément), mais on n'a pas recensé les rejets aigus chez ces sujets. Le nombre de sujets qui ont abandonné le traitement (sans rejet préalable confirmé par biopsie, décès ou perte du greffon) était plus élevé dans les groupes sous le mofétilmycophénolate que dans les groupes témoins; le plus haut taux d'abandons a été noté chez le groupe qui a reçu le mofétilmycophénolate à raison de 3 g/jour. Il se peut donc qu'on ait sous-estimé l'incidence des rejets aigus, surtout dans le groupe traité par 3 g/jour de mofétilmycophénolate.

Tableau 7 Études sur la transplantation rénale taux d'échecs thérapeutiques (rejet confirmé par biopsie ou abandon prématuré, quel que soit le motif)

Étude américaine (n = 499)	MMF** 2 g/jour (n = 167)	MMF** 3 g/jour (n = 166)	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour (n = 166)
Tous les échecs thérapeutiques	31,1 %	31,3 %	47,6 %
Abandon prématuré sans rejet aigu préalable*	9,6 %	12,7 %	6,0 %
Épisode de rejet confirmé par biopsie durant le traitement	19,8 %	17,5 %	38,0 %

Étude européenne / canadienne / australienne (n = 503)	MMF** 2 g/jour (n = 173)	MMF** 3 g/jour (n = 164)	Azathioprine 100-150 mg/jour (n = 166 patients)
Tous les échecs thérapeutiques	38,2 %	34,8 %	50,0 %
Abandon prématuré sans rejet aigu préalable*	13,9 %	15,2 %	10,2 %

Épisode de rejet confirmé par biopsie durant le traitement	19,7 %	15,9 %	35,5 %
------------------------------------------------------------	--------	--------	--------

Étude européenne (n = 491)	MMF** 2 g/jour (n = 165)	MMF** 3 g/jour (n = 160)	Placebo (n = 166)
Tous les échecs thérapeutiques	30,3 %	38,8 %	56,0 %
Abandon prématuré sans rejet aigu préalable*	11,5 %	22,5 %	7,2 %
Épisode de rejet aigu confirmé par biopsie durant le	17,0 %	13,8 %	46,4 %

* Excluant les abandons dus au décès et à la perte du greffon.

**MMF: Mofétilmycophénolate

Les incidences cumulatives de perte du greffon et de décès à 12 mois sont présentées dans le tableau ci-dessous. On n'a relevé aucun avantage de mofétilmycophénolate pour ce qui est de la perte du greffon et de la mortalité. Numériquement, les sujets qui ont reçu le mofétilmycophénolate à raison de 2 ou 3 g par jour ont obtenu de meilleurs résultats que les témoins dans les trois études; les résultats ont été supérieurs chez les sujets recevant 2 g/jour de mofétilmycophénolate que chez les sujets recevant 3 g/jour de mofétilmycophénolate dans deux des trois études. Les taux de perte du greffon et de décès à un an ont été médiocres chez les sujets de tous les groupes qui ont abandonné le traitement prématurément.

Tableau 8 Études sur la transplantation rénale Incidence cumulative de perte du greffon et de décès combinés à 12 mois

Étude	MMF** 2 g/jour	MMF** 3 g/jour	Groupe témoin (azathioprine ou placebo)
États-Unis	8,5 %	11,5 %	12,2 %
Europe / Canada / Australie	11,7 %	11,0 %	13,6 %
Europe	8,5 %	10,0 %	11,5 %

**MMF: Mofétilmycophénolate

Enfants

Le mofétilmycophénolate a été bien toléré par les enfants (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES), et ses propriétés pharmacocinétiques étaient similaires à celles notées chez des patients adultes recevant des gélules de mofétilmycophénolate à la dose de 1 g deux fois par jour (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants). Le taux de rejet confirmé par biopsie était similaire dans tous les groupes d'âge (3 mois à < 6 ans, 6 à < 12 ans, 12 à 18 ans). Le taux global de rejet confirmé par biopsie à 6 mois et l'incidence de perte du greffon et de décès combinés à 12 mois étaient similaires aux taux observés chez les transplantés rénaux adultes.

Transplantation cardiaque

Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants : (1) proportion de patients qui ont subi au moins un rejet confirmé par biopsie de l'endomyocarde et qui présentaient des anomalies hémodynamiques, qui ont dû recevoir une autre greffe ou qui sont morts au cours

des 6 mois suivant la transplantation et (2) proportion de patients qui sont morts ou qui ont dû recevoir une autre greffe au cours des 12 mois suivant la transplantation. Les patients qui ont prématurément abandonné le traitement ont été suivis pendant une période pouvant atteindre 6 mois pour ce qui est du rejet de l'allogreffe, et pendant un an pour ce qui est des décès.

(1) Rejet: Aucune différence n'a été établie entre le mofétilmycophénolate et l'azathioprine (AZA) pour ce qui est des rejets confirmés par biopsie chez les patients présentant des anomalies hémodynamiques.

(2) Survie: Le mofétilmycophénolate s'est révélé au moins aussi efficace que l'AZA pour ce qui est de prévenir les décès ou les retransplantations à un an (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 9 Étude sur la transplantation cardiaque rejet à 6 mois, décès ou retransplantation à 1 an

	Tous les patients		Patients traités	
	AZA n = 323	MMF** n = 327	AZA n = 289	MMF** n = 289
Rejet confirmé par biopsie avec anomalies hémodynamiques à 6 mois*	121 (38 %)	120 (37 %)	100 (35 %)	92 (32 %)
Décès ou retransplantation à 1 an	49 (15,2 %)	42 (12,8 %)	33 (11,4 %)	18 (6,2 %)

* Une anomalie hémodynamique était définie par l'un des critères suivants : pression capillaire pulmonaire bloquée ≥ 20 mmHg ou augmentation de 25 %; index cardiaque $< 2,0$ L/min/m² ou diminution de 25 %; fraction d'éjection ≤ 30 %; saturation en oxygène du sang artériel pulmonaire < 60 % ou diminution de 25 %; présence d'un nouveau bruit de galop B₃ ; raccourcissement fractionnel ≤ 20 % ou diminution de 25 %; besoin de soutien inotrope pour la prise en charge de l'état clinique.

** Mofétilmycophénolate

Transplantation hépatique

Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants: (1) proportion de patients qui ont subi au moins un épisode de rejet traité et confirmé par biopsie, qui ont dû recevoir une autre greffe ou qui sont morts au cours des 6 premiers mois après la transplantation et (2) proportion de cas de perte de greffon (décès ou retransplantation) au cours des 12 premiers mois après la transplantation. Les patients qui ont prématurément abandonné le traitement ont été suivis pendant une période de 1 an pour ce qui est du rejet de l'allogreffe et de la perte du greffon (décès ou retransplantation). Dans les analyses primaires (intention de traiter), le mofétilmycophénolate en association avec des corticostéroïdes et la cyclosporine a donné des résultats statistiquement significatifs ($p < 0,02$) par rapport à l'azathioprine pour la prévention du rejet aigu et équivalents à ceux de l'azathioprine pour ce qui est de la survie.

Tableau 10 Étude sur la transplantation hépatique, rejet à 6 mois, Décès ou retransplantation à 1 an

	AZA n = 287	MMF* n = 278
Rejet traité et confirmé par biopsie à 6 mois	137 (47,7 %)	106 (38,1 %)
Décès ou retransplantation à 1 an	42 (14,6 %)	39 (14,0 %)

MMF*: Mofétilmycophénolate

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Résumé des études qui établissent la bioéquivalence des comprimés de ACH-Mycophenolate avec les comprimés de CellCept® (Produit de Référence Canadien).

L'étude 92-09 a été une à double insu, deux-traitements, équilibrée, randomisée, en deux périodes, deux séquences, dose orale unique, croisement d'étude de bioéquivalence de 1 x 500 mg des comprimés de mycophénolate mofétil (Accord Healthcare Inc.) et des comprimés de CellCept® (Hoffmann-La Roche Ltd) menée chez des sujets adultes en bonne santé, les droits de mâles à jeun. Les données de 18 patients ayant terminé l'étude sont présentés ci-dessous.

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

Acide Mycophénolique (1 x 500 mg comprimés) A partir des données mesurées moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence*	% Ratio de moyennes géométriques [§]	90 % Intervalle de confiance [§]
ASC _T (ng.h / mL)	26492,68 26750,63 (18,4)	26078,88 26541,71 (19,7)	102	98-105
ASC _I (ng.h / mL)	28109,77 28390,54 (18,4)	27740,30 28176,00 (18,6)	101	97-105
C _{max} (ng / mL)	16205,30 17070,58 (33,5)	15558,90 16509,74 (32,8)	104	96-114
T _{max} [€] (h)	0,61 (52,7)	0,68 (64,6)		
t _½ [€] (h)	9,31 (32,5)	9,22 (32,8)		

* Comprimés de ACH-Mycophenolate (Accord Healthcare Inc.)

* CellCept® comprimés 500 mg (Hoffmann-La Roche Ltd, Canada)

[§] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

[€] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

Études comparatives de biodisponibilité

Il a été démontré qu'il y a bioéquivalence entre le comprimé à 500 mg (x 2) et la gélule à 250 mg (x 4) en ce qui concerne l'ampleur de l'absorption (ASC) et le taux d'absorption (T_{max}). Le tableau 10 montre les paramètres pharmacocinétiques de l'AMP après l'administration orale de MMF à des transplantés rénaux.

Tableau 11 Tableau résumant les données comparatives sur la biodisponibilité pour l'acide mycophénolique après l'administration de mofétilmycophénolate à raison de 2 comprimés à 500 mg ou de 4 gélules à 250 mg chez des transplantés rénaux

Paramètre	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Épreuve (comprimé à 500 mg)	Référence (gélule à 250 mg)	
ASC ₀₋₁₂ (mcg•h/mL)	31,7 33,5 (33,8)	31,2 33,4 (38,2)	102,1
C _{max} (mcg/mL)	10,3 11,5 (46,8)	10,6 12,2 (48,1)	99,5
C _{min} (mcg/mL)	1,40 (75)	1,35 (81,5)	110,3
T _{max} * (h)	1,09 (75,8)	1,15 (70,5)	—
Fluctuations* (%)	378 (51,3)	404 (52,5)	—

* Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

La bioéquivalence entre 5 mL de la suspension reconstituée à 200 mg/mL et quatre gélules à 250 mg a été démontrée. Les paramètres pharmacocinétiques de l'AMP après l'administration par voie orale de MMF à des volontaires sains figurent ci-dessous.

Tableau 12 Tableau résumant les données comparatives sur la biodisponibilité pour l'acide mycophénolique après l'administration de 1000 mg/5 mL de mofétilmycophénolate en suspension orale ou de 4 gélules à 250 mg chez des volontaires sains

Paramètre	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Épreuve (suspension à 200 mg/mL)	Référence (gélule à 250 mg)	
ASC _T (mcg•h/mL)	64,0 65,9 (25,2)	60,8 62,6 (24,9)	104,8
ASC _I (mcg•h/mL)	68,7 70,5 (23,4)	66,7 68,8 (25,6)	102,6
C _{max} (mcg/mL)	27,6 28,4 (25,0)	25,7 27,1 (34,5)	106,3
T _{max} * (h)	0,67 (64,0)	0,83 (42,6)	--
T _{1/2} * (h)	16,5 (21,9)	19,2 (108)	--

* Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Pharmacologie animale

Survie des allogreffes et traitement du rejet des allogreffes dans divers modèles expérimentaux

L'effet du MMF sur la prévention du rejet et la régression du rejet en cours a été étudié dans

plusieurs modèles expérimentaux d'allogreffes.

Survie des allogreffes rénales et traitement du rejet aigu des allogreffes chez le chien

Pour déterminer l'efficacité du MMF dans la prévention du rejet des greffes dans un modèle animal de grande taille, on a utilisé une allogreffe rénale entre des chiens hybrides. Chez les chiens témoins n'ayant pas reçu de thérapie immunosuppressive, la survie médiane du greffon (SMG) a été de 8,1 jours. Le MMF administré par voie orale à raison de 40 mg/kg/jour a prolongé de façon significative la survie du greffon (SMG = 36 jours). Certains effets toxiques gastro-intestinaux et une perte de poids ont été observés chez ce groupe de chiens. Lorsque le MMF (20 mg/kg/jour) a été administré en association avec des doses sous-thérapeutiques de cyclosporine A (CsA, 5 mg/kg/jour) et de méthylprednisolone (MP, 0,1 mg/kg/jour), la SMG dépassait 122,4 jours (n = 16). Avec cette trithérapie, trois chiens ont survécu plus de 200 jours et on a euthanasié un chien au jour 150 afin de prélever des fragments de tissu pour examen histologique. Aucun effet toxique important n'a été noté chez les animaux traités par l'association des trois médicaments. Le taux de phosphatase alcaline a doublé de façon transitoire. Chez les chiens témoins traités par la CsA (5 mg/kg/jour) et la MP (0,1 mg/kg/jour), la SMG a été de 8,5 jours, donc peu près identique à celle des chiens non traités. Tous les animaux recevant 20 mg/kg/jour de MMF et 0,1 mg/kg/jour de MP sans CsA ont survécu plus de 50 jours (n = 6). On a interrompu le traitement chez quatre de ces chiens pour vérifier la tolérance après 50 jours. Quelques jours plus tard, ces chiens ont subi un rejet aigu, ce qui indique l'absence d'induction d'une tolérance. Néanmoins, l'association MMF-MP sans CsA s'est révélée aussi efficace pour prévenir le rejet que le traitement par la CsA.

On a également examiné la capacité du MMF de faire régresser le rejet aigu en cours dans un modèle canin d'allogreffe rénale. On a procédé à des allogreffes rénales chez des chiennes hybrides ayant subi une néphrectomie bilatérale. Tous les animaux ont reçu un traitement immunosuppresseur de base (10 mg de MMF, 5 mg de CsA et 0,1 mg/kg/jour de MP, par voie orale), qui s'était antérieurement révélé insuffisant pour prévenir le rejet des greffes rénales, mais suffisant pour ralentir le processus de rejet. Le rejet a été défini par une hausse de 50 % ou plus du taux de créatinine sérique par rapport au plus faible taux observé durant la première semaine suivant l'intervention. Avant d'entreprendre le traitement antirejet, on a procédé à une biopsie rénale percutanée pour confirmer le rejet. Au moment du rejet, les animaux expérimentaux ont reçu une thérapie de sauvetage consistant soit en 80 mg/kg/jour de MMF deux fois par jour pendant trois jours (groupe expérimental) ou en un bolus de MP - 14 mg/kg le premier jour, 7 mg/kg le deuxième jour et 3,5 mg/kg le troisième jour (groupe témoin). Le traitement terminé, on a augmenté l'immunosuppression, administrant 20 mg/kg de MMF et les mêmes doses de CsA et de MP.

Tous les animaux témoins (n = 11) sont morts à la suite du rejet (SMG = 19 jours). Dans le groupe expérimental, le MMF a réussi à faire régresser le rejet aigu en cours chez 14 des 16 chiennes (87,5 %). La régression du processus de rejet a été confirmée par biopsie et par le retour à la normale du taux de créatinine. Le traitement antirejet par le MMF a entraîné une lymphopénie qui a duré environ quatre semaines; les enzymes hépatiques telles que l'AST (SGOT), l'ALT (SGPT) et la phosphatase alcaline ont subi une hausse minime durant les deux premières semaines suivant le traitement. Au cours du traitement de sauvetage par le MMF, on a noté des effets secondaires gastro-intestinaux, notamment des vomissements et de la diarrhée.

En résumé, le MMF a prolongé significativement la survie des allogreffes rénales chez le chien.

L'emploi du MMF en association avec des doses sous-thérapeutiques de CsA et de MP a entraîné une durée de survie excédant 122 jours, sans effet secondaire grave. En outre, le MMF a été très efficace pour faire régresser le rejet aigu des allogreffes rénales chez le chien, contrairement à l'administration en bolus de stéroïdes. Ces études montrent l'efficacité du MMF dans la prévention et le traitement du rejet des allogreffes et l'absence d'effets toxiques limitants ou de sensibilité accrue aux infections dans un modèle animal de grande taille.

Prévention du rejet aigu des allogreffes et des xénogreffes cardiaques chez le rat et la souris

Le MMF a prolongé efficacement la survie des allogreffes cardiaques chez le rat et la souris en plus de prolonger la survie des xénogreffes et de faire régresser le rejet en cours des allogreffes sans effets toxiques graves chez le rat. La survie des greffons longtemps après la fin du traitement et même après une deuxième greffe provenant du même donneur a évoqué l'induction d'une tolérance. La bithérapie par le MMF et la CsA, tous deux à faibles doses, peut prévenir le rejet des greffes et permettre la survie même après la fin du traitement. La CsA et le MMF ont donc des effets au moins additifs dans la prévention du rejet des allogreffes, sans signe de toxicité accrue. De même, le MMF et le bréquinar ont exercé un effet additif dans la prévention du rejet des allogreffes cardiaques chez le rat, sans augmentation des effets toxiques.

Prévention du rejet chronique des allogreffes cardiaques et des allogreffes aortiques chez le rat

Une des manifestations du rejet chronique des allogreffes est une artériopathie proliférative oblitérante. L'AMP, à des concentrations accessibles en clinique (0,09-3,2 mcM), inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses des artères humaines en culture, tandis que la CsA et le bréquinar n'affichent pas cette propriété. L'administration orale de MMF, à raison de 30 mg/kg une fois par jour pendant les 30 premiers jours et de 20 mg/kg/jour du 31^e au 100^e jour, à des rats Lewis a empêché la survenue du rejet chronique des allogreffes cardiaques prélevées chez des rats Brown Norway.

Dans un modèle d'allogreffe aortique orthotopique, on a utilisé des rats ACI mâles comme donneurs et des rats Lewis mâles comme receveurs pour vérifier l'effet du MMF sur la prévention du rejet chronique. Le MMF, à raison de 20 mg/kg pendant 3 mois, a inhibé de façon significative la prolifération de l'intima, lorsqu'il a été employé seul ou en association avec le bréquinar sodique. Par contre, le bréquinar et la CsA utilisés en monothérapie n'ont pas empêché la prolifération de la néointima aux doses utilisées. Le MMF a également été testé à des doses plus faibles avec d'autres traitements immunosuppresseurs contenant de la rapamycine et s'est révélé partiellement efficace.

Survie des xénogreffes cardiaques chez les primates

Des singes cynomolgus ont servi de donneurs à des babouins présentant une compatibilité ABO et une incompatibilité croisée pour les lymphocytes B. Les singes ont été répartis en quatre groupes : groupe 1 - aucune immunosuppression; groupe 2 - 15 mg/kg/jour de CsA par voie i.m. à partir de la veille de l'intervention + 0,8 mg/kg/jour d'acétate de méthylprednisolone par voie i.m.; groupe 3 - même traitement que le groupe 2 + 4 mg/kg/jour d'azathioprine par voie orale à partir du 21^e jour avant l'opération; groupe 4 - même traitement que le groupe 3 + 70 mg/kg/jour de MMF oral au lieu de l'azathioprine.

Les babouins du groupe 1 (n = 4, témoins non traités) ont eu une SMG de 9 jours (extrêmes de 8 et 10 jours). Dans les animaux du groupe 2, recevant l'association CsA-stéroïdes (n = 6), la durée de survie moyenne a été de 77 jours (extrêmes de 16 et 200 jours). Le tableau histologique des cœurs

greffés subissant un rejet précoce était semblable à celui du groupe 1. Les greffons cardiaques affichant une survie prolongée avaient un aspect histologique correspondant à des épisodes répétés de rejet : cicatrisation et remplacement graduel du myocarde par du tissu conjonctif. On a procédé à une biopsie des greffons 1, 2, 4, 8 et 12 semaines après la transplantation chez les groupes 3 et 4 et à une biopsie de contrôle une semaine après le traitement du rejet. Dans le groupe 3 (n = 5), la survie moyenne a été de 94 jours (extrêmes de 3 et 392 jours). Des stéroïdes à forte dose ont fait régresser quatre des neuf épisodes de rejet. Une globuline antithymocytes, à raison de 10 mg/kg/jour par voie intraveineuse, a fait régresser deux des quatre épisodes de rejet rebelle aux stéroïdes. Même si elles ont été sauvées du rejet cellulaire, ces greffes ont subi un rejet humoral ultérieurement. Dans le groupe 4 (n = 3), la survie moyenne a été de 296 jours (extrêmes de 49 et 618 jours). Une biopsie cardiaque prélevée chez un singe du groupe 4 à 618 jours après la transplantation a révélé l'absence de maladie oblitérante au niveau de l'intima de l'artère coronaire. Une coronaropathie bénigne a été décelée seulement dans deux autres biopsies prélevées chez les animaux du groupe 4 et consistait en une tuméfaction endothéliale moyenne. Il n'y avait aucun signe de prolifération de l'intima des coronaires chez ce groupe.

L'examen de l'ultrastructure des artères et des veines coronaires du même animal a indiqué que ces vaisseaux étaient exempts de signe de vasculopathie. L'endothélium de quelques vaisseaux était d'apparence bulbeuse au lieu d'être plat, comme dans les vaisseaux normaux.

En conclusion, le MMF, en association avec des doses sous-thérapeutiques de CsA et de stéroïdes, a prolongé la survie des xéngreffes cardiaques chez les primates de façon beaucoup plus significative que tous les traitements utilisés jusqu'à maintenant. Les altérations pathologiques observées dans les vaisseaux des survivants à long terme traités par d'autres traitements immunosuppresseurs étaient absentes chez les animaux traités par le MMF.

Par ailleurs, le MMF inhibait de façon significative la prolifération de la néointima dans les allogreffes aortiques chez le rat après six mois de traitement, contrairement à la CsA et au bréquinar. En outre, contrairement à la CsA et à l'azathioprine, le MMF a inhibé la prolifération de l'intima observée à long terme chez les rats ayant reçu une allogreffe cardiaque. Cet effet peut s'expliquer par la capacité du MMF d'inhiber non seulement la réponse des lymphocytes T mais aussi la formation d'anticorps et la prolifération des cellules musculaires lisses, facteurs jugés importants dans la pathogenèse du rejet chronique.

Autres modèles de rejet des allogreffes

Le MMF (80 mg/kg/jour) a été efficace pour prévenir le rejet des allogreffes d'îlots pancréatiques chez les souris rendues diabétiques à l'aide de streptozocine. Après l'arrêt du traitement, les receveurs des allogreffes sont demeurés normoglycémiques, ce qui dénote l'induction d'une tolérance. Les souris tolérantes ont résisté à une deuxième greffe provenant de la même souche de donneurs mais ont rejeté le greffon issu d'un tiers donneur, ce qui indique que le MMF induit une tolérance spécifique. Le MMF (80 mg/kg/jour) n'a pas réduit l'incidence de maladie chez les souris (NOD) qui sont devenues spontanément diabétiques.

Le MMF a également été efficace pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte dans plusieurs modèles expérimentaux: greffe de splénocytes provenant d'une lignée parentale de souris C57Bl/6 chez des souris de la génération F₁ (C57Bl/6 x C3H/H3N), transplantation de grêles issus d'une lignée parentale de rats à la génération F₁ et allogreffe de cellules spléniques chez des souris ayant reçu des doses sublétales de radiations. Dans les autres modèles de rejet d'allogreffes, par exemple

transplantation de membres chez le rat et allogreffes hépatiques et intestinales chez le chien et le rat, le MMF, seul et en association avec la CsA, a entraîné une survie plus longue et a été plus efficace que les autres traitements immunosuppresseurs testés en parallèle.

Mode d'action

Effets immunosuppresseurs

Études *in vitro* sur des cellules humaines

On a étudié les effets du MMF et de l'AMP sur la fonction lymphocytaire *in vitro*. L'AMP et le MMF ($CI_{50} = 17-80$ nM) ont inhibé la réponse proliférative des mononucléaires du sang périphérique humain (MSPH) aux mitogènes agissant sur les lymphocytes T et B, tels que la phytohémagglutinine (PHA), le mitogène du pokeweed (PWM), la concanavoline A (Con A) et la protéine A-sépharose des staphylocoques (SPAS). En revanche, le GAMP n'a pas inhibé la prolifération des lymphocytes activés par le PWM et la SPAS à une concentration pouvant atteindre 10 mcM. La réponse des lymphocytes à la phytohémagglutinine a été inhibée par le GAMP, la CI_{50} étant de 8,9 mcM, ce qui représente environ 100 fois la concentration d'AMP requise pour obtenir la même bioactivité. L'activité résiduelle dans l'échantillon de GAMP est attribuable à une faible contamination par l'AMP, mise en évidence par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) (~ 0,3 %).

L'adjonction de guanosine (Guo) ou de désoxyguanosine (dGuo) a annulé l'effet inhibiteur du MMF et de l'AMP, tandis que l'adénosine et la désoxyadénosine n'ont eu aucun effet. Les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les fibroblastes humains étaient à peu près 10 fois moins sensibles aux effets antiprolifératifs du médicament que les lymphocytes.

Par ailleurs, le MMF et l'AMP ont inhibé la formation d'anticorps par les lymphocytes B du sang périphérique humain stimulés par des mitogènes (Cowan 1 du staphylocoque doré ou PWM) à des concentrations nanomolaires (CI_{50} d'environ 20-50 nM).

La mesure des pools de nucléotides dans les lymphocytes humains activés par la concanavoline A (Con A) et dans la lignée CCRF-CEM de lymphocytes T humains a indiqué que l'AMP (1 mcM) réduit de façon marquée les pools de GTP. L'ajout de Guo (1 mcM) ou de dGuo (10 mcM) au milieu de culture a rétabli le taux de GTP. Les pools de dGTP ont été encore plus influencés par l'AMP que les pools de GTP, et la dGuo (10 mcM) a ramené les taux au-delà de ceux des témoins. Par contre, les concentrations de GTP dans les leucocytes polynucléaires humains n'ont pratiquement pas été modifiées par l'AMP, tandis que les mononucléaires adhérents (enrichis de monocytes) ont également été appauvris en GTP. L'effet de l'AMP a été plus marqué au niveau des mononucléaires stimulés par la Con A qu'au niveau des cellules au repos.

Le MMF et l'AMP se sont également révélés de puissants inhibiteurs de la prolifération des lignées lymphocytaires B et T et promonocytaires humaines, alors que la lignée des précurseurs érythroïdes, K562, a été moins sensible. Plusieurs cellules tumorales humaines ont affiché un degré variable de sensibilité aux effets antiprolifératifs du MMF et de l'AMP. L'adjonction de guanine ou de dGuo aux cultures a annulé l'effet antiprolifératif de l'AMP en fonction de la concentration et du temps, ce qui démontre l'effet sélectif du médicament.

Le fait que l'inhibition de la prolifération se soit maintenue après l'addition d'AMP aux cultures

mixtes de lymphocytes 72 heures plus tard laisse supposer que le médicament modifie les étapes survenant tardivement après la stimulation antigénique. Le MMF et l'AMP n'ont pas inhibé les étapes initiales de l'activation lymphocytaire, comme la production d'IL-1 par les monocytes du sang périphérique humain stimulés au lipopolysaccharide, la production d'IL-2 dans les lymphocytes du sang périphérique humain (LSPH) stimulés par la Con A et la mobilisation du calcium par suite de la stimulation des lymphocytes T par des mitogènes.

L'interféron (IFN- γ) est une autre cytokine sécrétée par les lymphocytes T stimulés. Le (chlorhydrate de) MMF n'a pas inhibé la production d'IFN au cours de deux essais. Par la suite, le MMF a inhibé la production d'IFN, la CI_{50} variant de 0,37 à 0,42 mcM, ce qui équivaut à environ 10 fois la concentration requise pour inhiber la prolifération des lymphocytes.

Le médicament vise principalement l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et B, mais la réduction du taux de GTP aura probablement d'autres effets métaboliques sur ces cellules. Par exemple, on sait que le GTP est nécessaire à l'activation du mannose et du fucose, par l'intermédiaire du dolichol phosphate, en vue de la biosynthèse des glycoprotéines (et des glycolipides). Les oligosaccharides contenant du fucose sont des composants des molécules d'adhésion comme les ligands pour les sélectines qui sont exprimées au niveau des cellules endothéliales, des lymphocytes et des monocytes activés et facilitent leurs interactions aux foyers d'inflammation et de rejet des greffes.

Des cultures de cellules endothéliales de veines ombilicales humaines (CEVOH) et des cellules d'une lignée lymphocytaire T humaines (CEM) ont été utilisées pour évaluer l'effet de l'AMP sur l'adhésion cellulaire. Lorsque les CEVOH ont été stimulées par des cytokines comme l'IL-1 ou le facteur de nécrose tumorale, le nombre de lymphocytes adhérant aux cellules endothéliales (CE) a augmenté en fonction de la dose. On a procédé à la numération des lymphocytes adhérant aux CE en culture par comptage sous microscope ou en utilisant des lymphocytes T marqués au ^{51}Cr . Lorsque les lymphocytes T ont été traités pendant 4 heures par 1 mcM d'AMP avant l'incubation en présence de CE, le nombre de cellules adhérentes a diminué. Le traitement des CE et des lymphocytes T par l'AMP (10 mcM) pendant la même période a réduit de façon marquée l'adhésion entre les deux types de cellules, ce qui semble indiquer que l'AMP inhibe la glycosylation des molécules d'adhésion à la surface des lymphocytes et des CE. Les résultats ont été semblables lorsque des LSPH stimulés par la Con A ont été utilisés au lieu d'une lignée de lymphocytes T.

Les études d'immunoprécipitation utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques des molécules d'adhésion, VLA-4 et LFA-1, ont révélé que l'AMP (10 mcM) inhibe l'incorporation des sucres (^3H -mannose et ^3H -glucosamine) à la surface des MSPH activés par la PHA. La cytométrie de flux a montré que l'AMP inhibe également la liaison par des MSP activés à la PHA de lectines spécifiques qui reconnaissent les résidus du mannose terminal et l'acide sialique attaché au galactose terminal.

En somme, à des doses accessibles en clinique, l'AMP peut inhiber la fixation des mononucléaires aux cellules endothéliales. Ce mécanisme pourrait contribuer à l'efficacité du MMF dans la prévention du rejet des allogreffes et le traitement du rejet en cours après l'expansion des clones de lymphocytes affichant une spécificité pour les alloantigènes.

L'AMP a inhibé la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles et des cellules endothéliales

des veines ombilicales humaines, la CI_{50} s'échelonnant de 0,09 à 3,2 mcM.

Dans une autre étude, on a examiné les effets de l'AMP sur la croissance des cellules musculaires lisses des artères. Des cellules musculaires lisses ont été prélevées de la média de l'artère iliaque humaine et ont été soumises à des passages successifs dans un milieu de culture avant leur utilisation. L'AMP a été inactif à faibles doses, mais il a inhibé la prolifération cellulaire de 30 % à une concentration de 1,6 mcM. On a également étudié les effets de l'AMP sur la croissance des cellules de cancer du sein (lignées BT20 et MCF-7) comparativement à celle des fibroblastes du prépuce humain (FPH) non transformés. L'AMP, à des concentrations de 5 à 50 mcM, a inhibé la croissance des cellules cancéreuses du sein et des FPH de 50 %. La sensibilité des lignées de cellules de cancer du sein à l'effet antiprolifératif de l'AMP n'était pas significativement différente de celle des FPH.

Le MMF et l'AMP, à une concentration submicromolaire, ont également inhibé la prolifération et induit la différenciation des cellules promonocytaires (U-937, HL-60 et THP-1), comme en font foi l'amplification de l'expression des marqueurs à la surface des cellules, l'accroissement de la sécrétion de lysozymes et la hausse du taux intracellulaire d'enzymes lysosomiales. Les cellules U-937 et THP-1 cultivées pendant 72 heures en présence de 1 mcM d'AMP avaient une teneur plus élevée en gouttelettes de lipides, selon l'examen par microscope à fluorescence et microscope électronique à transmission. L'AMP a également amené les macrophages issus d'organes humains à produire des hydrolases lysosomiales, des lysozymes au niveau du surnageant et la protéine antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1ra). Ces effets sont caractéristiques des composés qui ont des effets anti-inflammatoires prolongés (ARMM), comme la chloroquine et les sels d'or, ce qui suggère que le MMF pourrait réduire le potentiel évolutif des affections inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde.

Études *in vitro* sur les cellules issues d'animaux de laboratoire

On a vérifié si l'AMP, à des concentrations de 0,001 à 10 mcM, inhibe *in vitro* la prolifération des lymphocytes en culture provenant de singes rhésus, de lapins, de cobayes, de rats et de souris. Les mitogènes suivants ont été utilisés : PHA, PWM, Con A, SPAS et le lipopolysaccharide bactérien (LPS). L'AMP a inhibé la réponse proliférative à tous les mitogènes utilisés dans les cultures de lymphocytes provenant de toutes les espèces mentionnées, la CI_{50} variant de < 1 à 60 nM.

On a induit la réaction des lymphocytes en culture mixte à l'aide de splénocytes de souris C57Bl/6J comme cellules répondeuses et de splénocytes de souris BALB/cJ comme cellules stimulatrices. Après 4 jours d'incubation en présence d'AMP à diverses concentrations, on a déterminé la prolifération cellulaire en mesurant l'incorporation de 3H -thymidine et la viabilité cellulaire par l'exclusion du bleu trypan. La CI_{50} pour l'AMP a été établie à 0,4 mcM; la viabilité des cellules a été réduite aux concentrations d'AMP \geq 0,3 mcM.

Les effets de l'AMP sur les cellules murines productrices d'anticorps *in vitro* ont été analysés dans le cadre d'une série d'études. Dans une étude, l'AMP a supprimé plus de 85 % de la réponse *in vitro* aux hématies de mouton (HM) à des concentrations de 0,1 et 1,0 mcM. La CI_{50} était d'environ 0,04 mcM, selon la courbe dose-réponse. Dans une deuxième étude portant sur des cellules spléniques de souris stimulées par des HM, seule la dose de 1,0 mcM a exercé un effet supprimeur et la courbe dose-réponse a indiqué une suppression significative à partir de 50 nM. Dans la dernière étude, on

a stimulé des cellules spléniques et des lymphocytes péritonéaux de muridés à l'aide du LPS et évalué la production d'autoanticorps dirigés contre les antigènes des hématies murines prétraitées par la broméline. La réponse des cellules spléniques et des lymphocytes B péritonéaux à l'AMP a été variable. La CI_{50} était de 0,27 mcM à > 10 mcM pour les cellules du péritoine et de 0,59 mcM à > 100 mcM pour les cellules de la rate.

On a évalué l'effet de l'AMP, à des concentrations de 1, 10 et 100 mcM, sur la phase effectrice de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) chez la souris en utilisant des cellules tumorales YAC-1 comme cibles. Seule la concentration de 100 mcM a inhibé la phase effectrice de l'activité des cellules NK dans deux des trois essais. L'AMP testé sur la phase effectrice de la cytotoxicité induite par les lymphocytes T dans un modèle murin (cellules spléniques sensibilisées à des cellules cibles tumorales P815) a exercé un effet partiellement inhibiteur (réduction de 30 % de la lyse spécifique) à la plus forte concentration évaluée (100 mcM) dans une des deux expériences.

L'effet de l'AMP sur la dégranulation des mastocytes du péritoine de rats a été étudié. Les mastocytes ont été prétraités pendant 48 heures par 0,1 à 10 mcM d'AMP avant que les cellules soient sensibilisées par l'IgE et stimulées par un antigène spécifique. La quantité nette de 3H -5HT libérée des granules a diminué de 44 % à la concentration de 1 mcM et de 32 % à la concentration de 10 mcM. L'inhibition de la dégranulation par l'AMP a été complètement annulée par l'adjonction de 30 mcM de guanosine au milieu. L'AMP n'a eu aucun effet sur les autres paramètres cellulaires évalués (récepteurs de l'IgE ou production de PGD_2).

Études *in vivo* chez des animaux expérimentaux

On a évalué les effets du MMF et de l'AMP sur la formation d'anticorps en utilisant des hématies de moutons pour immuniser les souris et les rats. Une inhibition importante (40-88 %) de la réponse humorale a été observée chez les souris à des doses orales de 20 à 100 mg/kg/jour de MMF ou d'AMP administrées une fois par jour pendant 4 jours. Chez les rats immunisés avec des hématies de mouton et traités par l'AMP pendant 4 jours seulement, la DE_{50} était d'environ 14 mg/kg/jour. Une inhibition importante de la formation d'anticorps anti-hématies de mouton a été également observée chez les rats traités par des doses de 9 et 30 mg/kg/jour pendant 28 jours et immunisés 4 jours avant la fin du traitement.

L'activité du GAMP - le principal métabolite de l'AMP - sur la production d'anticorps chez des souris immunisées avec des hématies de mouton a également été étudiée. Le GAMP administré par voie orale à raison de 50 mg/kg/jour pendant 4 jours a inhibé de façon significative (60 %) le nombre total de cellules productrices d'anticorps dans la rate. Ces résultats indiquent que le GAMP, qui a une activité *in vitro* au moins 100 fois moindre que l'AMP sur la prolifération des lymphocytes, a une activité comparable *in vivo*. Ces résultats concordent avec le fait qu'*in vivo*, le GAMP se transforme en AMP libre, probablement par le biais du cycle entérohépatique, sa bioactivité étant semblable à celle qui est observée après l'administration d'AMP.

Les réponses humorales primaire et secondaire ont été analysées chez des souris immunisées avec l'hémagglutinine dirigée contre le virus grippal B/Yamagata dans une préparation adjuvante. Une dose orale de 80 mg/kg d'AMP administrée pendant 10 jours, à partir du moment de la primo-immunisation, a réduit de façon significative les titres d'anticorps après l'immunisation primaire et aussi après l'immunisation secondaire, même sans médicament supplémentaire. En outre, si aucun médicament n'était administré au moment de la première immunisation, mais seulement après

l'immunisation secondaire, la production d'anticorps n'était pas réduite. D'après ces observations, l'AMP supprime efficacement les réponses humorales s'il est administré durant l'immunisation, mais il est moins efficace une fois la sensibilisation induite.

Le MMF et l'AMP (50-120 mg/kg/jour) administrés par voie orale du jour 1 au jour 11 à des souris C57Bl/6 suppriment également la formation de lymphocytes T cytotoxiques capables de lyser les cellules cibles tumorales allogéniques (mastocytome P-815) inoculées par voie intrapéritonéale (jour 1). On croit que les lymphocytes T cytotoxiques sont le principal intermédiaire effecteur responsable du rejet aigu des allogreffes. L'efficacité du MMF et de l'AMP dans la prévention de la formation de cellules cytotoxiques justifie l'emploi du médicament dans la prophylaxie du rejet chez les receveurs d'allogreffes.

L'AMP administré par voie orale ou intrapéritonéale (100 mg/kg, 3-5 jours) à des souris immunisées avec l'ovalbumine a entraîné l'inhibition de la synthèse de l'ADN, mise en évidence par l'incorporation du ³H-TdR dans le tissu lymphoïde mais non dans les cellules à division rapide comme les cellules germinales des testicules. L'AMP a donc un effet cytostatique plus puissant sur les cellules lymphoïdes que sur les autres types de cellules, *in vivo* aussi bien qu'*in vitro*.

Effets anti-inflammatoires

Le MMF et l'AMP ont été étudiés dans le cadre de plusieurs modèles expérimentaux d'inflammation. Les deux produits suppriment l'arthrite induite par un adjuvant et l'encéphalomyélite allergique expérimentale chez le rat.

La maladie auto-immune qui survient chez les souris MRL/pr génétiquement prédisposées a également été partiellement réduite par l'administration d'AMP pendant 30 jours, à partir de l'âge de 5,5 mois. Dans l'arthrite provoquée par un défaut du collagène chez la souris, l'AMP n'a pas modifié de façon substantielle les symptômes ou l'incidence de la maladie à la dose testée (10,5 mg/kg/jour), mais cette dose a été jugée inférieure au seuil d'activité thérapeutique chez la souris, comme il a été observé dans d'autres modèles.

Aucun effet n'a été noté lorsque l'AMP a été administré à des rats dans deux autres modèles d'inflammation aiguë – la tuméfaction des pattes induite par la carragénine et le granulome induit par l'implantation d'un tampon d'ouate imprégné de carragénine.

Enfin, on a constaté que l'AMP n'a pas d'effet sur l'ornithine-décarboxylase induite par l'IL-1 chez la souris (indice utilisé pour mesurer la réponse en phase aiguë). Dans le cadre d'un dépistage aléatoire, on a évalué l'effet *in vitro* de l'AMP sur l'inhibition de l'activité de la 15-lipoxygénase et de la 5-lipoxygénase (5-LO) et de la synthèse du thromboxane B₂ et du leucotriène B₄ (LTB₄) par le sang entier chez l'humain. On a observé un effet inhibiteur partiel sur la synthèse du LTB₄ et l'activité de la 5-LO uniquement aux plus fortes concentrations à l'étude (respectivement 312 et 100 mcM).

Ces résultats indiquent que le MMF et l'AMP peuvent prévenir les réponses inflammatoires d'origine immunitaire, mais qu'ils n'ont aucun effet sur les réponses inflammatoires aiguës comme celles qui répondent aux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et de la 5-LO.

Effets antitumoraux

L'activité antitumorale du MMF a été évaluée dans plusieurs modèles de métastases xénogéniques

(cellules tumorales humaines dans des souris nude) et un modèle de métastases syngéniques chez la souris. Le MMF a prolongé la survie et retardé le développement des tumeurs de façon significative et à un degré variable d'efficacité, selon le type de tumeur.

Effets antiviraux

On a évalué l'activité du MMF et de l'AMP contre divers virus en culture. Pour déterminer l'activité anti-VIH, on a utilisé diverses lignées de cellules lymphocytaires T et monocytaires. De façon générale, la réduction de la transcriptase inverse (TI) a été en corrélation directe avec la réduction du nombre de cellules, ce qui semble indiquer que l'AMP agit au niveau cellulaire et non sur la réplication virale. L'activité contre l'herpèsvirus, le virus parainfluenza, le virus respiratoire syncytial et le *Friend Leukemia Virus* (FLV) de muridés a été obtenue à des concentrations faibles (micromolaires) d'AMP, mais la marge entre la concentration antivirale et les effets cytostatiques était étroite. *In vivo*, le MMF et l'AMP ont inhibé la splénomégalie et le nombre d'unités formatrices de foyers chez les souris infectées par le FLV. On a observé une certaine activité du MMF et de l'AMP contre le cytomégalovirus (CMV) et le CMV humain; ces médicaments ont augmenté l'activité antivirale du ganciclovir.

Pharmacologie générale

Des études de pharmacologie générale ont été effectuées en vue d'évaluer les effets du MMF sur le système nerveux central, l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et l'appareil digestif.

Les effets sur le SNC ont été déterminés chez la souris à l'aide d'un test sur le comportement global (profil d'Irwin), d'une épreuve d'activité locomotrice spontanée, d'une étude sur le déficit neurologique induit, d'essais sur les doses maximales d'électrochocs et de pentétilazol non convulsivantes et d'un test sur le sommeil utilisant l'hexobarbital. Le MMF a été administré à raison de doses orales uniques de 1,09 à 1 090 mg/kg. On n'a observé aucun effet sur le système nerveux central ou le système neurovégétatif, exception faite d'une dépression de la fonction locomotrice à la dose de 10,9 mg/kg et aux doses plus élevées dans le test sur le profil d'Irwin ou à la dose de 109 mg/kg dans l'épreuve d'activité locomotrice spontanée.

Les effets sur l'appareil cardiovasculaire et l'appareil respiratoire ont été évalués chez des chiens anesthésiés, 3 animaux par groupe. Chaque animal a reçu des doses orales croissantes de MMF (0,3-31,6 mg/kg). Aucun effet significatif n'a été noté. Les effets sur l'appareil digestif ont été déterminés chez des rats, 5-10 animaux par groupe. Chaque rat a reçu des doses orales uniques de MMF (25-100 mg/kg). Le MMF a réduit sensiblement la motilité gastro-intestinale à la dose de 100 mg/kg, mais n'a pas influé sur l'activité sécrétrice de l'estomac. Le MMF a semblé réduire les signes de colite dans un modèle de souris, mais ce modèle n'a pas été vérifié et les résultats ne sont pas concluants.

Afin d'élucider l'affinité du MMF et de l'AMP pour divers récepteurs des neurotransmetteurs, des essais sur la liaison de radioligands ont été effectués. Le MMF et l'AMP ont affiché une faible affinité ($pK_i \leq 4-5$) pour les récepteurs α -adrénergiques, les récepteurs β -adrénergiques et les récepteurs muscariniques, ce qui évoque l'absence probable d'activité de ces substances sur le système neurovégétatif.

Pharmacocinétique et devenir métabolique

Lorsqu'il a été administré par voie orale à des animaux et à des humains, le MMF a été transformé rapidement et en majeure partie en AMP. À la suite de l'ingestion de MMF non radiomarqué ou de

[¹⁴C-AMP]-MMF par des souris (10 mg/kg), des rats (6 mg/kg), des lapins (40 mg/kg), des chiens (9 mg/kg), des porcs nains (45 mg/kg), des singes cynomolgus (6 mg/kg) et des humains (1 000 mg), le taux de MMF dans le plasma n'était pas décelable par CLHP-UV ou CLHP-radiométrie. Cependant, après la perfusion i.v. de MMF, on a détecté la présence de médicament dans le plasma pendant la perfusion, mais non plus 5 minutes et plus après la perfusion. Les études *in vitro* subséquentes sur des tissus provenant de singes et d'humains ont mis en évidence que des homogénats de foie, de muqueuse intestinale et de rein hydrolysent le MMF en AMP et en hydroxyéthylmorpholine.

Interactions médicamenteuses fondées sur la pharmacocinétique

À la suite de l'administration concomitante de MMF (20 mg/kg par voie orale) et de probénécide (500 mg) deux fois par jour pendant 4 jours, l'ASC_{0-12 h} de l'AMP était 1,7 fois plus élevée et celle du GAMP 2,9 fois plus élevée.

Le risque d'interactions médicamenteuses au niveau de la liaison aux protéines a été évalué dans le plasma humain *in vitro* au moyen de techniques de dialyse à l'équilibre et d'ultrafiltration. Lorsque des concentrations de 5, 20 et 50 mcg/mL d'AMP ont été utilisées, des concentrations de GAMP pouvant atteindre 230 mcg/mL ont eu peu d'effet sur la liaison de l'AMP aux protéines plasmatiques. Toutefois, des concentrations de 460 et 920 mcg/mL de GAMP ont réduit la liaison de l'AMP (50 mcg/mL) aux protéines plasmatiques, la portant de 97,1 % à 95,4 % et 92,8 % respectivement. Aux concentrations plasmatiques pertinentes en clinique, le tolbutamide, la théophylline et la digoxine n'ont pas influencé la liaison de l'AMP aux protéines plasmatiques, mais la cyclosporine, à une concentration de 500 ng/mL, a réduit la liaison de l'AMP (75 mcg/mL), celle-ci passant de 97,2 % à 96,5 %. Des concentrations d'AMP atteignant 100 mcg/mL ont eu peu d'effet sur la liaison de la warfarine, de la digoxine et du propranolol, mais ont entraîné une diminution de la liaison de la théophylline, qui est passée de 52,8 % à 45,0 % et une réduction de la liaison de la phénytoïne, qui est passée de 90,0 % à 86,8 %.

Études diverses

On a évalué si le MMF peut induire les enzymes hépatiques du cytochrome P450 chez les rats mâles. Les résultats ont été négatifs.

Glycuroconjugaison de l'AMP par les microsomes hépatiques

On a déterminé la K_m et la V_{max} apparentes de la glycuroconjugaison de l'AMP par les microsomes hépatiques de la souris, du rat, du chien, du singe cynomolgus et de l'humain (CL 6755). Les microsomes de toutes ces espèces ont catalysé la formation du GAMP à partir de l'AMP, et la réaction a suivi la cinétique de Michaelis-Menton.

On a effectué des études non cliniques sur le MMF afin d'évaluer sa toxicité aiguë, subchronique ou chronique, son pouvoir cancérogène et mutagène ainsi que son potentiel toxique sur la reproduction.

En clinique, le MMF sera administré par voie orale sous forme de gélules. C'est pourquoi les études de toxicologie ont porté principalement sur l'administration orale (gavage). On sait que la biodisponibilité de l'AMP après l'administration orale de MMF et l'efficacité de l'absorption du MMF avoisinent 80 %-100 % chez les rongeurs (souris, rats) et 50 %-70 % chez les autres animaux (chiens, singes). Pour mieux caractériser le profil toxicologique du MMF, on a réalisé d'autres études par voie intraveineuse et sous-cutanée.

Les modèles animaux utilisés dans les essais de toxicologie - souris, rat, chien (beagle) et singe (cynomolgus) - ont été choisis en partie parce que leur réponse pharmacologique au MMF est connue et que le métabolisme du MMF chez ces espèces simule celui de l'homme.

Toxicité (aiguë) de doses uniques

On a évalué la toxicité aiguë du MMF administré par voie orale, par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse chez la souris, le rat et le singe.

Tableau 13 Études sur la toxicité (aiguë) de doses uniques

Document N°	Type d'étude	Espèce	Dose (mg/kg)	Voie
Préparation orale				
AT 4107	Aiguë	Souris	500-4 000	Orale
AT 4108	Aiguë	Rat	125-1 000	Orale
AT 4109	Aiguë	Rat	250-2 000	Sous-cutanée
AT 4099	Aiguë	Singe	500-1 000	Orale
Préparation intraveineuse				
AT 5996	Aiguë	Rat	10-100	Intraveineuse

Par voie orale, la dose létale minimale aiguë dépassait 4 000 mg/kg chez la souris, 250 mg/kg chez le rat et 1 000 mg/kg chez le singe. Par voie sous-cutanée, elle était supérieure à 1 000 mg/kg chez le rat. Dans ces études, une mortalité liée au médicament a été enregistrée uniquement chez les rats. Le plus souvent, la mort est survenue entre 3 et 6 jours après l'administration et était associée à une toxicité gastro-intestinale, mise en évidence à l'examen pathologique par la présence d'un excès de liquide, la coloration rouge de la muqueuse et l'ulcération de l'estomac ou de l'intestin grêle.

La dose létale minimale aiguë chez le rat se situait entre 30 et 100 mg/kg par voie intraveineuse. La plupart des rats sont morts dans les 2 minutes suivant l'administration. Les modifications cliniques survenant aux doses de 30 et 100 mg/kg comprenaient notamment effondrement, inactivité, convulsions toniques, difficulté à respirer et suffocation; ces modifications s'étaient résolues 3 heures après l'administration. On n'a noté aucun changement pathologique lié au traitement.

Dans les études de toxicité orale aiguë, on n'a pas noté de mortalité chez les souris adultes recevant jusqu'à 4 000 mg/kg ni chez les singes adultes recevant jusqu'à 1 000 mg/kg; ce sont les plus fortes doses de mofétilmycophénolate qui ont été étudiées chez ces espèces. Elles correspondent à 11 fois la dose clinique recommandée chez les transplantés rénaux et à environ 7 fois la dose clinique recommandée chez les transplantés cardiaques, après ajustement en fonction de la surface corporelle (SC). Des rats adultes sont morts après avoir reçu des doses orales uniques de 500 mg/kg de mofétilmycophénolate, équivalant à 3 fois la dose clinique recommandée chez les transplantés rénaux et à environ 2 fois la dose clinique recommandée chez les transplantés cardiaques, après ajustement en fonction de la SC.

Toxicité de doses multiples

Les études sur la toxicité de doses multiples de MMF ont porté sur la souris, le rat, le chien et le singe; elles sont décrites au tableau suivant. Les études sur l'administration orale ont duré entre un et 12 mois et les études sur l'administration intraveineuse entre deux semaines et un mois.

Tableau 14 Études sur la toxicité de doses multiples

Document N°	Type d'étude	Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée ^a
Préparation orale					
AT 5316	Subchronique	Souris	0, 6, 25, 100, 300	Orale	3 mois
AT 4155	Subchronique	Rat	0, 3, 9, 30	Orale	1 mois/1 mois
AT 4831	Chronique	Rat	0, 2, 6, 20	Orale	6 mois/1 mois
AT 6213	Chronique	Rat	0, 2, 6, 15	Orale	12 mois
AT 5105	Subchronique	Chien	0, 6, 20, 60	Orale	3 mois
AT 6214	Chronique	Chien	0, 3, 9, 30	Orale	12 mois/1 mois
AT 4119	Subchronique	Singe	0, 15, 45, 150	Orale	1 mois/1 mois
AT 4858	Chronique	Singe	0, 6, 20, 70	Orale	6 mois/1 mois
Préparation intraveineuse					
AT 5995	Subchronique	Rat	0, 3, 9, 30	Intraveineuse	1 mois
AT 6687	Subchronique	Singe	0, 50, 100, 200	Intraveineuse	2 semaines
AT 5997	Subchronique	Singe	0, 5, 15, 25	Intraveineuse	1 mois

^a Durée de l'administration / durée de la période de récupération

Administration orale

Les principaux systèmes cibles chez les souris, les rats, les chiens et les singes recevant des doses orales de MMF pendant jusqu'à 12 mois ont été le système hématopoïétique et le système lymphoïde. Dans ces études, des modifications au niveau des organes cibles ont été enregistrées à 100 mg/kg/jour chez la souris, à 6 mg/kg/jour chez le rat, à 60 mg/kg/jour chez le chien et à 45 mg/kg/jour chez le singe. Des signes de toxicité hématopoïétique étaient présents, principalement sous forme d'une baisse des paramètres érythrocytaires chez les souris et les rats et d'une réduction du nombre de lymphocytes chez les chiens et les singes. Des rats ayant reçu des doses orales de 20 mg/kg/jour pendant une longue période sont morts d'anémie. Les effets toxiques sur le système lymphoïde chez les rats, les chiens et les singes étaient entre autres une atrophie thymique et une réduction du nombre de centres germinatifs actifs dans les organes lymphoïdes accessoires (ganglions lymphatiques, rate ou intestin). L'immunosuppression, le mécanisme thérapeutique anticipé, a été obtenue à des doses égales ou inférieures aux doses non toxiques dans les études subchroniques/chroniques chez le rat et le singe, tel que mis en évidence *in vitro* par l'effet du sérum prélevé des animaux testés sur la réponse des lymphocytes aux mitogènes.

Les rats ayant subi les effets toxiques hématopoïétiques et lymphoïdes du MMF au cours des études d'une durée d'un mois et de six mois avaient récupéré un mois après la fin du traitement. L'évaluation du délai de récupération était prévue dans les études d'un mois et de six mois chez le singe, mais elle n'a pu se faire à cause de la mort ou du retrait prématuré des animaux dans ces groupes.

Une augmentation de l'incidence de lésions virales (herpèsvirus B) et parasitaires a été observée chez les singes après 3 mois d'administration à raison de 70 mg/kg/jour. Ces effets mettaient en cause un virus et un parasite enzootique reconnus comme étant endémiques chez ces espèces sauvages, et ont été jugés secondaires aux effets pharmacologiques (immunosuppresseurs) escomptés du MMF. Aucune infection reliée au traitement ne s'est manifestée au cours des études sur des doses multiples administrées aux rongeurs et aux chiens; les souris (CD-1®) et les rats (CD®) utilisés étaient exempts d'anticorps anti-virus (VAF/Plus™, Charles River Laboratories).

Des effets toxiques gastro-intestinaux ou rénaux se sont produits chez les chiens et les singes aux plus fortes doses administrées chez ces espèces. Des précurseurs multinucléés des spermatozoïdes étaient présents dans les testicules des singes 1 mois après l'administration de 150 mg/kg de MMF, 3 mois après l'administration de 70 mg/kg et 6 mois après l'administration de 20 mg/kg. On a noté une mortalité ainsi qu'une érosion et une nécrose gastro-intestinales chez les chiens ayant reçu des doses orales de 60 mg/kg/jour de MMF une fois par jour pendant 3 mois. La fréquence de diarrhée et de selles molles était plus élevée chez les chiens ayant reçu 30 mg/kg/jour pendant un an. Les singes ayant reçu 150 mg/kg/jour de MMF par voie orale pendant un mois ont présenté des effets toxiques gastro-intestinaux et rénaux et certains en sont morts.

Les données toxicinétiques issues des études de toxicité orale portant sur des doses multiples ont indiqué une hausse des concentrations plasmatiques de l'acide mycophénolique (AMP) et de son glycuconjugué (GAMP), principaux métabolites du MMF; cette hausse était fonction de la dose. Les valeurs de la C_{max} et de l' ASC_{0-24h} de l'AMP correspondant aux doses de MMF (2- 300 mg/kg/jour) administrées au cours des études sur la toxicité de doses orales multiples s'échelonnaient de 0,4 à 51,9 mcg/mL et de 0,7 à 523 mcg•h/mL respectivement. À une dose orale donnée de MMF, les concentrations plasmatiques de l'AMP et du GAMP avaient tendance à être sensiblement les mêmes, quelle que soit la durée de l'administration (dose unique administrée pendant jusqu'à un an). Il n'y avait pas de MMF décelable dans le plasma après l'administration orale de MMF.

Administration intraveineuse

Des rats ont reçu 1, 3 ou 10 mg/mL de MMF par perfusion intraveineuse une fois par jour pendant 28 jours, correspondant à 3, 9 ou 30 mg/kg/jour. Aucun effet relié au traitement n'est survenu aux doses de 3 et 9 mg/kg/jour. À la dose de 30 mg/kg/jour, les manifestations suivantes ont été observées : diminution du gain pondéral, anémie, atrophie lymphoïde, réduction du nombre de cellules érythroïdes et hausse du nombre de cellules myéloïdes dans la moelle osseuse. Des modifications inflammatoires au point d'injection, évoquant une irritation locale, ont été notées à la dose de 30 mg/kg/jour.

On a administré à des singes une dose de 5 mg/mL de MMF par perfusion intraveineuse une fois par jour pendant 0,5, 1 ou 2 heures, correspondant à 50, 100 ou 200 mg/kg/jour, pendant 14 jours. Tous les singes ont survécu pendant la durée du traitement. Les veines des singes ayant reçu la perfusion de MMF affichaient les changements caractéristiques d'une irritation locale. À 200 mg/kg/jour, on a noté une réduction des paramètres érythrocytaires dans le sang périphérique et une diminution du nombre de cellules érythroïdes dans la moelle osseuse. Aucun autre signe histopathologique de toxicité générale n'a été observé.

Des singes ont reçu 1, 3 ou 5 mg/mL de MMF par perfusion intraveineuse une fois par jour pendant 28 jours, équivalant à 5, 15 ou 25 mg/kg/jour. À la dose de 25 mg/kg/jour, on a noté une baisse du

nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Des modifications inflammatoires évoquant une irritation locale étaient présentes au niveau des veines d'injection des singes ayant reçu 15 ou 25 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun signe histopathologique de toxicité générale.

D'après les données toxicinétiques provenant des études sur la toxicité de doses multiples intraveineuses, les concentrations plasmatiques de l'acide mycophénolique (AMP) et de son glycuconjugué (GAMP) - principaux métabolites du MMF - augmentent en fonction de la dose. Les C_{max} de l'AMP correspondant aux doses de MMF (3-200 mg/kg/jour) administrées au cours de ces études se situaient entre 5,9 et 215 mcg/mL. Les valeurs de l'ASC_{0-24 h} n'ont pas été déterminées dans ces études. Des échantillons de sang prélevés chez les singes durant la perfusion intraveineuse ont révélé la présence de MMF.

Cancérogénicité

Des essais biologiques d'une durée de deux ans sur le MMF ont été menés chez la souris et le rat, comme le montre le tableau 15.

Tableau 15 Études sur le pouvoir cancérogène chez la souris et le rat

Document N°	Type d'étude	Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée
AT 6703	Cancérogenèse	Souris	0, 25, 75, 180	Orale	24 mois (104 semaines)
AT 6702	Cancérogenèse	Rat	0, 3, 7, 15	Orale	24 mois (104 semaines)

Les souris ont reçu par gavage du MMF une fois par jour pendant au moins 104 semaines, à raison de 25, 75 et 180 mg/kg/jour. Le MMF ne s'est pas révélé cancérogène chez la souris. La plus forte dose, 180 mg/kg/jour, a été jugée la dose tolérée maximale pouvant être administrée, d'après les effets liés au traitement, incluant anémie, réduction du nombre de cellules érythrocytaires, augmentation du nombre de cellules granulocytaires et de mégacaryocytes dans la moelle osseuse et accroissement de la granulopoïèse et de l'atrophie lymphoïde au niveau de la rate. La plus forte dose utilisée correspondait à 0,5 fois la dose clinique recommandée (2 g/jour) pour les transplantés rénaux et à 0,3 fois la dose clinique recommandée (3 g/jour) pour les transplantés cardiaques, après correction en fonction de la SC.

On a administré à des rats 3, 7 ou 15 mg/kg/jour de MMF par gavage une fois par jour pendant au moins 104 semaines. Le MMF n'a pas été cancérogène chez le rat. La plus forte dose, 15 mg/kg/jour, a été considérée comme la dose tolérée maximale pouvant être administrée, d'après les effets liés au traitement, notamment réduction de la survie (mâles), diminution du gain pondéral et anémie. La plus forte dose administrée équivalait à 0,08 fois la dose clinique recommandée pour les transplantés rénaux et à 0,05 fois la dose clinique recommandée pour les transplantés cardiaques, après correction en fonction de la SC. Ces doses étaient inférieures à celles qui sont administrées aux patients, mais elles correspondaient aux doses maximales chez ces espèces et elles ont été jugées suffisantes pour évaluer le risque chez l'humain (voir le tableau 18, Études spéciales sur la toxicité).

Génotoxicité

Le MMF ne s'est pas révélé génotoxique, avec ou sans activation métabolique, au cours des tests suivants : mutation bactérienne, conversion génique au cours de la mitose chez la levure, aberrations au niveau des micronoyaux chez la souris et aberrations chromosomiques au niveau des cellules ovariennes de hamsters chinois.

On a effectué une batterie de tests en vue d'évaluer le pouvoir mutagène *in vitro* et *in vivo* du MMF. L'AMP a été soumis au test d'Ames (monoculture).

Tableau 16 Études *in vitro* et *in vivo* sur le pouvoir mutagène

Document N°	Type d'étude	Espèce/Test/Doses
MMF		
AM 0312	Mutagenèse	<i>Salmonella typhimurium</i> (avec ou sans activation). Test d'Ames, 1-10 000 mcg par boîte de Pétri.
AM 0313	Mutagenèse	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (avec ou sans activation). Conversion mitotique, 1-10 000 mcg/mL.
AM 0314	Mutagenèse	Cellules ovariennes de hamsters chinois (avec ou sans activation). Aberrations chromosomiques, 10-1 000 mcg/mL.
AM 0341	Mutagenèse	Cellules ovariennes de hamsters chinois (avec ou sans activation). Aberrations chromosomiques, 0,89-1 293,1 mcg/mL.
AM 0315	Mutagenèse	Micronoyaux de souris. 300, 1 000, 3 000 mg/kg. Administration orale unique suivie de 3 jours d'observation.
Acide mycophénolique		
AM 0207	Mutagenèse	<i>Salmonella typhimurium</i> (avec ou sans activation). Test (monoculture) (étude de triage non conforme aux directives des pratiques de laboratoire). 1-10 000 mcg par boîte de Pétri.

Le MMF n'a pas induit de mutations ponctuelles (test d'Ames) ni de dommages primaires au niveau de l'ADN (test de conversion génique au cours de la mitose chez la levure) avec ou sans activation métabolique. Dans deux essais visant à vérifier les effets clastogènes du MMF, le produit n'a pas été mutagène *in vivo* (test sur les micronoyaux de souris) ni *in vitro* en présence d'activation métabolique (test sur les aberrations chromosomiques au niveau des cellules provenant des ovaires de hamsters chinois [OHC]). Des aberrations chromosomiques sont survenues *in vitro* en l'absence d'activation métabolique dans le test initial, mais seulement à des doses (249-300 mcg/mL) ayant des effets cytotoxiques marqués, produisant entre autres des anomalies au niveau des monocouches de cellules, des débris cellulaires flottants et une réduction du nombre de cellules en division mitotique. Aucune activité mutagène n'a été notée avec ou sans activation métabolique lors d'essais répétés sur les cellules OHC aux doses (0,89-5 mcg/mL) qui avaient des effets toxiques moins marqués. La plus forte dose dans cette étude répétée a entraîné le taux de toxicité visé dans les cellules en culture (réduction de l'indice mitotique de 50 % à 80 %). D'après l'évaluation de l'ensemble des résultats de ces deux essais, le test initial utilisant des cellules OHC sans activation métabolique a donné lieu à des faux positifs attribuables à une cytotoxicité excessive.

L'AMP n'a pas induit de mutations ponctuelles au cours du test d'Ames (monoculture) en présence

ou en l'absence d'activation métabolique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des études sur la fonction reproductrice mâle et femelle, des études de tératogénèse ainsi qu'une étude sur la toxicité périnatale/postnatale ont été effectuées chez le rat et le lapin après l'administration orale de MMF.

Tableau 17 Études sur la reproduction

Document N°	Type d'étude	Espèce	Dose (mg/kg)	Voie
AT 4832	Fertilité et reproduction chez les mâles	Rat	0, 2, 6, 20	Orale
AT 4987	Fertilité et reproduction chez les femelles	Rat	0, 0,5, 1,5, 4,5	Orale
AT 4552	Tératogénèse	Rat	0, 0,6, 2, 6	Orale
AT 4667	Tératogénèse	Lapin	0, 10, 30, 90	Orale
AT 6206	Toxicité périnatale/postnatale	Rat	0, 1, 3, 10	Orale

Fertilité et reproduction (segment I)

Au cours d'une étude sur la fertilité et la reproduction, les rats mâles ayant reçu des doses orales de 2, 6 ou 20 mg/kg/jour n'ont présenté aucun effet lié au traitement. Cette étude était d'une durée de six mois. Cette dose représente 0,1 fois la dose clinique recommandée pour les transplantés rénaux et 0,07 fois la dose clinique recommandée pour les transplantés cardiaques, après correction en fonction de la SC.

Au cours d'une étude sur la fertilité et la reproduction chez des rates ayant reçu des doses orales de 0,5, 1,5 ou 4,5 mg/kg/jour, la plus forte dose a entraîné des malformations (touchant principalement la tête et les yeux) chez les ratons de la première génération (F₁) en l'absence d'effets toxiques chez la mère. Cette dose correspondait à 0,02 fois la dose clinique recommandée pour les transplantés rénaux et à 0,01 fois la dose clinique recommandée pour les transplantés cardiaques, après correction en fonction de la SC. La gamme des malformations était semblable à celle qui a été observée chez les rats au cours de l'étude sur le pouvoir tératogène. Aucun effet sur la fertilité relié au traitement n'est survenu chez les femelles P1, les femelles P2 et les mâles P2. La dose-seuil à laquelle aucun effet toxique n'était évident était de 1,5 mg/kg/jour.

Pouvoir tératogène (segment II)

On a administré des doses orales de 0,6, 2 ou 6 mg/kg/jour à des rates et des doses orales de 10, 30 ou 90 mg/kg/jour à des lapines en vue d'évaluer le potentiel tératogène du MMF. L'incidence de résorptions et de malformations fœtales était plus élevée à la dose de 6 mg/kg/jour chez le rat et à la dose de 90 mg/kg/jour chez le lapin. Ces effets se sont produits en l'absence d'effets toxiques chez la mère. Les malformations étaient entre autres : anomalies touchant l'encéphale et la paroi abdominale chez le rat et anomalies cardiovasculaires, fissuration de la paroi abdominale, anomalies rénales et oligopulmonisme/hypopulmonisme chez le lapin.

Le poids des fœtus était aussi plus bas pour les rates ayant reçu 6 mg/kg/jour. La posologie non tératogène du MMF était de 2 mg/kg/jour chez le rat et de 30 mg/kg/jour chez le lapin.

Toxicité périnatale / postnatale (segment III)

Aucun effet défavorable sur la parturition ou le développement postnatal des ratons n'est survenu

lorsque des rates ont reçu des doses orales de 1, 3 ou 10 mg/kg/jour.

Toxicologie particulière

Les études spéciales sur la toxicité énumérées ci-dessous ont été effectuées avec la préparation orale de MMF ou l'AMP.

Tableau 18 Études spéciales sur la toxicité

Document N°	Type d'étude	Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée ^a
MMF – Préparation orale					
AT 6705	Toxicité néonatale	Rat	0, 3, 9, 30	Orale	1 mois
AT 4671	Sensibilisation	Cobaye	4 mg par dose, 6 doses (10 mg/mL)	Dermique	1 mois
AT 6143	Irritation	Lapin	0,5 g	Dermique	4 heures/3 jours
AT 6123	Irritation	Lapin	0,1 g	Oculaire	Dose unique/3 jours
Acide mycophénolique					
AT 4664	Sensibilisation	Cobaye	4 mg par dose, 6 doses (10 mg/mL)	Dermique	1 mois

^a Durée d'administration/durée de la période d'observation

Préparation orale

Des rats nouveau-nés (14 jours) ont reçu des doses orales de 3, 9 ou 30 mg/kg/jour de MMF une fois par jour pendant 4 semaines. Une diminution du gain pondéral est survenue chez les mâles à 30 mg/kg/jour et chez les femelles à 9 et 30 mg/kg/jour. À la dose de 30 mg/kg/jour, on a observé les anomalies suivantes: réduction des paramètres des érythrocytes, diminution de la cellularité médullaire osseuse, réduction du nombre de centres germinatifs lymphoïdes actifs, hausse du nombre de plaquettes et accroissement de l'hématopoïèse extramédullaire splénique. Aucun effet lié au traitement n'est survenu à la dose de 3 mg/kg/jour.

Les préparations contenant 10 mg/mL de MMF ou d'AMP appliquées localement n'ont pas été sensibilisantes chez le cobaye.

Le MMF n'a pas été considéré comme un irritant dermique aigu ni un irritant oculaire lorsqu'il a été éprouvé chez les lapins.

Toxicité chez les jeunes animaux : sans objet.

CellCept® (mofétilmycophénolate) Marque déposée de Syntex Pharm AG, utilisée sous licence
Neoral® (cyclosporine) Marque déposée de Novartis AG
Sandimmune® (cyclosporine) Marque déposée de Novartis AG

17. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- a. ^{Pr}CellCept® and ^{Pr}CellCept® i.v. (mycophenolate mofetil film-coated tablets – 500 mg)
submission control 248429, Product Monograph. Hoffmann-La Roche Ltd. (July 8, 2021)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ACH-Mycophenolate**

Comprimés de Mofétilmycophénolate

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ACH-Mycophenolate** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ACH-Mycophenolate**.

Mises en garde et précautions importantes

- ACH-Mycophenolate peut entraîner **une fausse couche au premier trimestre de la grossesse et des anomalies congénitales** s'il est pris en association avec d'autres médicaments utilisés pour prévenir un rejet d'organe. Vous ne devez pas prendre ACH-Mycophenolate si vous êtes enceinte. La prise de ACH-Mycophenolate pendant la grossesse pourrait faire du tort à l'enfant à naître. Les femmes aptes à concevoir doivent obtenir deux résultats négatifs à des tests de grossesse avant de commencer le traitement par ACH-Mycophenolate, et elles doivent utiliser deux méthodes fiables de contraception en même temps pendant le traitement par ACH-Mycophenolate. Voir «Autres mises en garde, *Mises en garde importantes à l'intention des femmes qui prennent ACH-Mycophenolate*» pour en savoir davantage à ce sujet.
- ACH-Mycophenolate **amoindrit le système immunitaire**, ce qui peut augmenter le risque d'avoir une **infection** ou certains types de **cancers**, comme un lymphome.
- ACH-Mycophenolate vous sera prescrit par un médecin ayant de l'expérience avec les médicaments utilisés pour prévenir un rejet d'organe.

Pour quoi ACH-Mycophenolate est-il utilisé?

- ACH- Mofétilmycophénolate est utilisé après une transplantation de rein, de cœur ou de foie pour prévenir le rejet de l'organe.
- Il est utilisé en association avec d'autres médicaments, comme la cyclosporine et des médicaments appelés *corticostéroïdes*.

Comment ACH-Mycophenolate agit-il?

ACH-Mycophenolate agit en ralentissant le système de défense de l'organisme (le système immunitaire). Quand vous subissez une transplantation d'organe, ACH-Mycophenolate empêche votre organisme de rejeter cet organe.

Quels sont les ingrédients dans ACH-Mycophenolate?

Ingrédient médicinal : mofétilmycophénolate

Ingrédients non-médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, laque d'aluminium à l'indigotine (bleu FD&C no 2), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et talc

ACH-Mycophenolate est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés contenant 500 mg de mofétilmycophénolate

Ne prenez pas ACH-Mycophenolate si :

- vous êtes allergique au mofétilmycophénolate ou à l'acide mycophénolique.
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient de ACH-Mycophenolate.
- vous êtes enceinte.
- vous allaitez.
- vous êtes une femme apte à concevoir et vous n'utilisez pas de méthodes de contraception hautement efficaces.
- vous n'avez pas obtenu un résultat négatif à un test de grossesse prouvant que vous n'êtes pas enceinte.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ACH-Mycophenolate, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous suivez déjà un traitement qui supprime le système immunitaire, quel qu'il soit.
- si vous êtes atteint d'une maladie rare appelée *syndrome de Lesch-Nyhan* ou *syndrome de Kelly-Seegmiller*.
- si vous avez des problèmes digestifs, y compris des problèmes touchant votre estomac ou vos intestins.
- si vous souffrez de problèmes rénaux graves.

Autres mises en garde à connaître :*Mises en garde importantes à l'intention des femmes qui prennent ACH-Mycophenolate*

- Ne prenez pas ACH-Mycophenolate si vous êtes enceinte
- ACH-Mycophenolate peut entraîner une fausse-couche au premier trimestre ou des anomalies congénitales s'il est pris en association avec d'autres médicaments utilisés pour prévenir un rejet d'organes.
- Ces anomalies congénitales peuvent nuire à l'enfant à naître en affectant le développement des ses oreilles, des ses membres, de son visage, de son cœur ou de son cerveau.
- Vos pouvez prendre ACH-Mycophenolate seulement si vous n'êtes pas enceinte et si vous utilisez des méthodes de contraception hautement efficaces.
- Si vous croyez être enceinte, avisez votre médecin sans tarder. Continuer de prendre ACH-Mycophenolate jusqu'à votre rendez-vous. Votre médecin vous parlera d'autres médicaments que vous pourrez prendre pour prévenir le rejet de l'organe transplanté.
- Si vous êtes une femme apte à concevoir, vous devez passer et obtenir deux tests de grossesse négatifs (sang ou urine). Le second test doit avoir lieu de 8 à 10 jours après le premier. Vous ne pourrez commencer votre traitement par ACH-Mycophenolate que si les tests sont négatifs. Vous subirez d'autres tests de grossesse lors des visites de suivi.
- Vous devez toujours utiliser deux méthodes contraceptives fiables :
 - avant de commencer à prendre ACH-Mycophenolate;
 - durant tout votre traitement avec ACH-Mycophenolate, et
 - pendant les six semaines qui suivent après avoir cessé ACH-Mycophenolate

Déterminez avec votre médecin les méthodes de contraception qui vous conviennent le mieux dans votre cas. Si vous prenez des contraceptifs oraux (la pilule) pendant votre traitement avec ACH-Mycophenolate, vous devez aussi utiliser une autre forme de contraception, étant donné que ACH-Mycophenolate peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.

- **Il ne faut pas** allaiter votre enfant si vous prenez ACH-Mycophenolate, car ce produit peut passer dans le lait et causer du tort à votre bébé.
- Assurez-vous de vous présenter à **tous** les rendez-vous à votre clinique de transplantation. Pendant ces visites, votre médecin pourrait vous faire passer des tests de grossesse.

Mises en garde importantes à l'intention des hommes qui prennent ACH-Mycophenolate

- Les hommes qui sont actifs sexuellement doivent utiliser une méthode de contraception efficace ou demander à leurs partenaires féminines d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par ACH-Mycophenolate. Des méthodes de contraception efficaces doivent aussi être utilisées pendant au moins 90 jours après la fin du traitement.
- Les hommes ne doivent pas donner de sperme au cours du traitement et pendant 90 jours après l'administration du traitement par ACH-Mycophenolate.

Infections graves et cancers

- ACH-Mycophenolate amoindrit votre système immunitaire, ce qui peut augmenter le risque d'avoir une infection ou certains types de cancers, comme un lymphome et le cancer de la peau.
- ACH-Mycophenolate ralentit votre système immunitaire, ce qui peut réduire la capacité de votre organisme à lutter contre les infections. Vous êtes plus susceptible de contracter des infections lorsque vous prenez ACH-Mycophenolate. Certaines de ces infections peuvent être graves et même mortelles. Ces infections comprennent : infection par un virus, infection du cerveau appelée *leucoencéphalopathie multifocale progressive*, sepsie et autres infections. ACH-Mycophenolate peut aussi réactiver d'autres infections qui étaient latentes, comme l'hépatite B ou C ou encore des infections par le virus du polyome. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour en savoir davantage à ce sujet.
- ACH-Mycophenolate augmente le risque de certains types de cancers, notamment des cancers de la peau. Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour en savoir davantage à ce sujet. Vous devez limiter votre exposition au soleil et à la lumière UV, de la manière suivante :
 - portez des vêtements protecteurs qui couvrent aussi la tête, le cou, les bras et les jambes;
 - utilisez un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Autres mises en garde importantes à l'intention de tous les patients qui prennent ACH-Mycophenolate

- Dites à tous les professionnels de la santé que vous consultez que vous prenez ACH-Mycophenolate
- Assurez-vous de ne manquer **aucun** rendez-vous à la clinique de transplantation. Au cours de ces consultations, on procédera à une formule sanguine complète (comptage du nombre de cellules dans votre sang) toutes les semaines durant le premier mois, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois, puis chaque mois pendant le reste de la première année de traitement. Il se peut que votre médecin exige d'autres prises de sang.
- Vous ne devez pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant au moins six semaines après l'administration d'ACH-Mycophenolate.
- Durant le traitement par ACH-Mycophenolate, les vaccins peuvent être moins efficaces. De plus, vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants. Parlez à votre médecin avant de recevoir un vaccin, quel qu'il soit.
- ACH-mycopenolate peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Avant de conduire ou d'utiliser une machine, attendez de vous sentir mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ACH-Mycophenolate :

- acyclovir, un médicament antiviral;
- ganciclovir ou valganciclovir, des médicaments antiviraux;
- isavuconazole, un médicament antiviral;
- tacrolimus, un médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire;
- telmisartan, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension (haute pression);
- rifampicine, un antibiotique;

- azathioprine, un médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire;
- anti-acides, des médicaments qui neutralisent l'acidité gastrique;
- inhibiteurs de la pompe à protons, comme le lansoprazole ou le pantoprazole;
- Renagel® (sevelamer) ou d'autres chélateurs du phosphate ne contenant pas de calcium;
- cholestyramine, un médicament utilisé pour traiter un taux de cholestérol élevé dans le sang;
- association de différents antibiotiques pris en même temps.

Comment prendre ACH-Mycophenolate :

- Prenez ACH-Mycophenolate exactement comme votre médecin vous l'a dit. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Vous devez prendre la dose initiale de ACH-Mycophenolate le plus tôt possible après la transplantation. Si vous ne savez pas au juste quelle dose prendre ou quand la prendre, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Prenez ACH-Mycophenolate à jeun.
- Espacez vos deux doses de ACH-Mycophenolate le plus également possible au cours de la journée, laissant un intervalle d'environ 12 heures entre les prises.
- Prenez ACH-Mycophenolate en même temps que les autres médicaments qui vous ont été prescrits, comme la cyclosporine et des médicaments appelés *corticostéroïdes*. Ces médicaments servent aussi à prévenir le rejet de l'organe transplanté. Il est important de prendre correctement tous ces médicaments. Consultez votre médecin en cas de doute.
- Essayez de prendre vos doses à la même heure tous les jours. Vous risquez moins d'oublier une dose si vous la prenez toujours à la même heure.
- Des vomissements ou une diarrhée peuvent empêcher ACH-Mycophenolate d'être absorbé par votre organisme. Appeler toujours votre médecin si vous avez ces symptômes.
- **Ne changez pas la dose de votre propre initiative, peu importe comment vous vous sentez. Appelez votre médecin.**
- **Ne cessez pas de prendre ACH-Mycophenolate de votre propre initiative, même si vous le prenez depuis plusieurs années.**
- Laissez les comprimés dans leur plaquette alvéolée jusqu'au moment de prendre une dose.
- Avalez les comprimés en entier avec beaucoup d'eau. Ne les écrasez pas et ne les croquez pas.
- Évitez tout contact, y compris par inhalation accidentelle, avec de la poudre provenant de comprimés endommagés. Lavez toute poudre qui se trouverait sur votre peau avec de l'eau et du savon. Si la poudre entre en contact avec vos yeux, rincez-les avec de l'eau.

Dose habituelle :

Transplantés rénaux

Adultes

- Après une transplantation rénale, on recommande de prendre une dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Transplantés cardiaques

Adultes

- Après une transplantation cardiaque chez l'adulte, on recommande de prendre une dose de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Transplantés hépatiques

Adultes

- Après une transplantation hépatique chez l'adulte, on recommande de prendre une dose de 1,5 g deux fois

par jour (dose quotidienne de 3 g).

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ACH-Mycophenolate, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose de ACH-Mycophenolate, **ne doublez pas** la dose suivante. Consultez sans délai votre médecin ou votre pharmacien. C'est aussi une bonne idée de demander d'avance à votre médecin que faire si jamais vous sautez une dose. Ne prenez jamais une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACH-Mycophenolate?

Lorsque vous prenez ou recevez ACH-Mycophenolate, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Douleur au niveau de l'abdomen		✓	
Présence de sang dans l'urine		✓	
Constipation		✓	
Augmentation de la toux		✓	
Diarrhée		✓	
Fièvre		✓	
Difficulté à respirer		✓	
Maux de tête		✓	
Haute pression		✓	
Enflure d'une partie du corps		✓	
Vomissements		✓	
Faiblesse		✓	
COURANT			
Douleur au niveau de la poitrine ou du dos		✓	
Étourdissements		✓	
Brûlures d'estomac		✓	
Tremblements involontaires		✓	
Faiblesse musculaire		✓	
Nausées		✓	
Saignement de nez		✓	
Insomnie		✓	
Douleurs à l'estomac		✓	
Sepsie (infection grave) : fièvre et frissons, température corporelle basse, battements cardiaques rapides, nausées et vomissements		✓	
Perforation gastro-intestinale (trou dans l'estomac ou l'intestin) : frissons ou fièvre, nausées, douleur abdominale intense, vomissements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Selles sanguinolentes ou noires		✓	
Douleurs articulaires : inflammation douloureuse et raideur dans les articulations		✓	
Douleur musculaire		✓	
INCONNUE			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection du cerveau) : perte de coordination, difficulté à marcher, affaissement du visage, perte de vision, difficulté à parler		✓	
Infections : douleurs et courbatures, furoncles (clous) sur la peau, frissons, symptômes de rhume, mal d'oreille, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, maux de tête, douleurs lorsque vous urinez, mal de gorge, coupures et égratignures de couleur rouge, qui produisent du pus ou qui ne guérissent pas		✓	
Érythroblastopénie (la moelle osseuse cesse de produire des globules rouges) : étourdissements, évanouissement, fatigue, sentiment de malaise, pâleur, selles pâles, battements cardiaques rapides, essoufflement, faiblesse		✓	
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs dans le sang) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		✓	
Aplasie médullaire (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : fatigue, battements cardiaques accélérés, apparition inattendue d'ecchymoses (bleus), saignement; pâleur de la peau, des lèvres et du lit des ongles; étourdissements		✓	
Néphropathie liée au virus BK (maladie rénale due à une infection) : changements dans la vision, p. ex. vision trouble; changements dans la couleur de l'urine (urine brune ou rouge); difficulté à uriner; besoin d'uriner plus souvent que d'habitude; toux, rhume ou difficulté à respirer; fièvre, douleurs musculaires ou faiblesse		✓	
Certains types de cancers (comme le lymphome et le cancer de la peau) : apparition de grains de beauté, de lésions cutanées ou de bosses dans la peau; changement de taille ou de couleur d'un grain		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
de beauté, grain de beauté asymétrique ou aux bords irréguliers, fièvre, fatigue prolongée, perte de poids, enflure des ganglions, changement dans vos émissions d'urine ou vos selles, saignements ou écoulements inhabituels, apparition d'une bosse ou d'un épaissement à un sein ou ailleurs, dérangement d'estomac inexplicable ou difficulté à avaler, toux ou enrrouement persistant, sueurs pendant la nuit			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionner dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- **Gardez ACH-Mycophenolate hors de la portée et de la vue des enfants.** Si un enfant prenait ce médicament par mégarde, il pourrait subir des dommages importants. Si vous avez de jeunes enfants, conservez le médicament dans un tiroir ou une armoire sous clé.
- Les comprimés d'ACH-Mycophenolate se conservent à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Les comprimés doivent être à l'abri de la lumière. N'oubliez pas de retirer les comprimés de leur emballage original seulement au moment de les prendre.
- ACH-Mycophenolate ne doit pas être utilisé après la date d'expiration (EXP) indiquée sur l'emballage.

Pour en savoir davantage au sujet d'ACH-Mycophenolate :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou appeler le distributeur Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Renagel® (sevelamer) Marque déposée de Genzyme Corporation

Le présent dépliant a été rédigé par :
Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Dernière révision: Le 17 janvier 2022