

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SANDOZ MYCOPHENOLIC ACID**

Comprimés entérosolubles
à 180 mg et à 360 mg d'acide mycophénolique
(sous forme de mycophénolate sodique)
Norme du fabricant

Immunosuppresseur

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Leger street
Boucherville, Quebec
J4B 7K8

Date de révision :
04 juillet 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 218020

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	23
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	29

Pr SANDOZ MYCOPHENOLIC ACID

Comprimés entérosolubles à 180 mg et à 360 mg d'acide mycophénolique
(sous forme de mycophénolate sodique), Norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Les comprimés entérosolubles Sandoz Mycophenolic Acid (mycophénolate sodique), libèrent l'ingrédient actif qui est l'acide mycophénolique (AMP), un agent immunosuppresseur.

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés entérosolubles; équivalent à 180 mg ou 360 mg d'acide mycophénolique.	Lactose anhydre <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés entérosolubles Sandoz Mycophenolic Acid (mycophénolate sodique) sont indiqués pour la prévention du rejet du greffon chez le receveur d'une greffe de rein allogénique, en association avec la cyclosporine et les corticostéroïdes.

CONTRE-INDICATIONS

- Les comprimés entérosolubles Sandoz Mycophenolic Acid sont contre-indiqués en présence d'une hypersensibilité connue au mycophénolate sodique, à l'acide mycophénolique, au mycophénolate mofétil ou à tout ingrédient qui entre dans la composition du produit (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Sandoz Mycophenolic Acid est contre-indiqué durant la grossesse, en raison de son potentiel mutagène et tératogène.
- Sandoz Mycophenolic Acid est contre-indiqué chez les femmes aptes à procréer qui n'emploient aucun moyen contraceptif très efficace (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- Le traitement par Sandoz Mycophenolic Acid ne doit pas être amorcé chez les femmes aptes à procréer sans avoir obtenu au préalable le résultat d'un test de grossesse, afin d'éviter l'utilisation non intentionnelle du produit durant la grossesse.
- Sandoz Mycophenolic Acid est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde

L'immunosuppression peut accroître la vulnérabilité aux infections et comporte un risque de développement d'un lymphome et d'autres néoplasmes. Les comprimés entérosolubles Sandoz Mycophenolic Acid (mycophénolate sodique) ne doivent être administrés que sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des receveurs de greffe. Le patient qui reçoit ce médicament doit être traité dans un centre dûment pourvu en matériel et en personnel de laboratoire compétent, et offrant les ressources de soutien médical nécessaires. Le médecin responsable du traitement d'entretien doit avoir en main toute l'information nécessaire au suivi du patient.

La femme apte à procréer doit utiliser une méthode contraceptive. L'utilisation de Sandoz Mycophenolic Acid pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque de perte de grossesse et de malformations congénitales.

Généralités

Il faut dire au patient qui reçoit les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique de rapporter immédiatement tout signe d'infection, tout saignement, toute ecchymose inexplicable ou autre manifestation de suppression de la fonction médullaire.

Vaccination

On doit avertir le patient traité par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique que la vaccination peut être moins efficace et qu'il ne doit pas recevoir de vaccins vivants atténués. Cependant, le vaccin antigrippal peut se révéler utile. Le prescripteur doit se reporter aux recommandations nationales sur la vaccination antigrippale.

Infections

Une immunosuppression excessive peut augmenter la sensibilité aux infections, notamment aux infections opportunistes, ainsi qu'aux infections mortelles et à la septicémie.

Des cas, parfois mortels, de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés chez des patients traités par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et le mycophénolate mofétil (MMF), qui sont tous deux transformés en une même forme active dans l'organisme, l'acide mycophénolique (AMP). Les manifestations cliniques suivantes ont été les plus fréquentes : hémiparésie, apathie, confusion, déficits cognitifs et ataxie. Ces patients présentaient généralement des facteurs de risque de LEMP, dont la prise d'immunosuppresseurs

et une altération de la fonction immunitaire. Chez les patients immunodéprimés, la néphropathie associée au polyomavirus (PVAN), et plus particulièrement celle due à une infection par le virus BK (néphropathie associée au polyomavirus causée par le virus BK), doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les médecins doivent songer à réduire l'effet immunosuppresseur chez les patients atteints de LEMP ou de PVAN. Chez les greffés, les médecins doivent également tenir compte du risque qu'entraîne une immunosuppression réduite pour le greffon.

La PVAN et la PVAN causée par le virus BK sont associées à des issues graves, entraînant parfois la perte du greffon (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). La surveillance des patients peut aider à dépister les sujets exposés à un risque de néphropathie associée au polyomavirus ou au virus BK.

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) a été rapportée chez des patients traités à l'aide d'immunosuppresseurs, y compris des dérivés de l'acide mycophénolique tels que les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et le MMF. Il est recommandé de surveiller l'apparition de tout signe clinique et biologique d'infection évolutive par le VHB ou le VHC chez les patients qui en sont porteurs.

Carcinogénèse

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant l'association de plusieurs produits, dont les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, sont plus exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Le risque semble davantage lié à la durée et à l'intensité de l'immunosuppression plutôt qu'à l'emploi d'un agent en particulier. Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition aux rayons UV et à la lumière du soleil doit être minimisée en portant des vêtements protecteurs et en utilisant un écran solaire à facteur de protection solaire élevé.

Effet sur la fonction gastro-intestinale

Étant donné que l'emploi des dérivés de l'AMP a été lié à une incidence accrue d'événements indésirables d'ordre digestif, y compris de rares cas d'ulcération, d'hémorragie et de perforation des voies digestives, l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique en présence d'une maladie gastro-intestinale évolutive grave exige la prudence. Les effets indésirables reliés au système gastro-intestinal sont fréquents chez les patients recevant un traitement à l'AMP. Au cours des études cliniques, de rares cas d'hémorragie digestive (exigeant l'hospitalisation), de rares cas de perforation et d'ulcération des voies digestives ont été rapportés durant l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique chez les receveurs d'une première greffe de rein ou des patients qui recevaient cet agent dans le cadre du traitement d'entretien. La plupart des patients qui recevaient les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique prenaient également d'autres médicaments réputés pour entraîner ce genre de complications. Les candidats atteints d'un ulcère gastroduodénal évolutif ont été exclus des études portant sur les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique.

Interactions médicamenteuses

L'emploi simultané de la cholestyramine et de l'AMP entraîne la diminution de l'ASC de celui-ci. Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante des comprimés entérosolubles

d'acide mycophénolique et d'agents qui s'opposent à la recirculation entérohépatique à cause du risque de réduction de l'efficacité des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique.

Effets sur la fonction hématologique

Des cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés chez des patients traités par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ou le mycophénolate mofétil (MMF) utilisé en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On ne connaît pas le mécanisme expliquant l'association entre l'érythroblastopénie chronique acquise et les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ou le MMF, ni la contribution relative d'autres immunosuppresseurs et de leur association dans le cadre d'un schéma immunosuppresseur. Dans certains cas, l'érythroblastopénie chronique acquise s'est révélée réversible après diminution de la dose ou interruption du traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique. Chez les greffés, cependant, une immunosuppression réduite pourrait poser un risque pour le greffon, et toute modification apportée au traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique doit faire l'objet d'une supervision appropriée afin de réduire au minimum le risque de rejet du greffon.

Il faut surveiller l'apparition de dyscrasies sanguines (p. ex., neutropénie ou anémie) durant le traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance biologique). Le développement de la neutropénie peut être lié à l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, à la prise simultanée d'autres médicaments, à une infection virale ou à plusieurs de ces facteurs diversement associés. En cas de dyscrasies sanguines (p. ex., neutropénie ([taux absolu de neutrophiles $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$] ou anémie), il faut suspendre le traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ou réduire la dose administrée, mener les épreuves diagnostiques appropriées et traiter le patient en conséquence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Troubles innés du métabolisme

Théoriquement, étant donné que les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique sont des inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), il ne doit pas être administré en présence d'un déficit héréditaire rare en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT), tel que les syndromes de Lesch-Nyhan et de Kelley-Seegmiller.

Effets sur la fonction rénale

Chez le sujet atteint d'insuffisance rénale chronique grave (filtration glomérulaire <math>< 25 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2</math>), l'aire sous la courbe (ASC) du métabolite plasmatique de l'AMP (MPAG) peut être plus élevée qu'en cas d'atteinte rénale moins grave ou chez le sujet volontaire sain. On ne possède aucune donnée sur l'innocuité d'une exposition de longue durée à de tels taux de MPAG.

Durant l'étude portant sur des receveurs d'une première greffe, le rein greffé a mis plus de temps à devenir fonctionnel (retard de la reprise de la fonction du greffon) chez 18,3 et 16,7 % des patients qui recevaient respectivement les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et du MMF. Chez les patients ayant une fonction rénale retardée, la fréquence de certains événements indésirables était plus élevée, notamment l'anémie, la leucopénie et l'hyperkaliémie, que chez ceux dont le rein s'était rapidement mis à fonctionner, mais ces effets n'étaient pas plus fréquents selon qu'ils recevaient les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ou

MMF. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez ces patients; toutefois, il convient d'assurer une surveillance étroite de ces derniers (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets sur la fonction sexuelle et la reproduction

Chez le rat mâle, la prise orale de doses de mycophénolate sodique atteignant 40 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fertilité. À cette dose, l'exposition systémique correspond à environ 9 fois l'exposition liée à l'emploi de la dose clinique de 1,44 g/jour mise à l'essai. Aucun effet sur la fertilité des rates n'a été observé après la prise des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique jusqu'à concurrence de 20 mg/kg, dose qui s'était déjà révélée toxique pour les mères et les embryons et qui entraîne une exposition comparable à celle qui est liée à l'emploi de la dose clinique maximale recommandée.

Populations particulières

Emploi chez la femme enceinte : Les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique sont contre-indiqués pendant la grossesse, de même que chez la femme apte à procréer qui n'utilise pas de moyens contraceptifs très efficaces. Le traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ne doit pas être amorcé chez les femmes aptes à procréer sans avoir obtenu au préalable le résultat d'un test de grossesse, afin d'éviter l'utilisation non intentionnelle du produit durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). Les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique possèdent un puissant potentiel mutagène et tératogène. Des avortements spontanés (à un taux se situant entre 45 et 49 % comparativement à un taux rapporté de 12 à 33 % chez les patientes ayant subi une transplantation d'organe solide qui sont traitées par d'autres immunosuppresseurs) et des malformations congénitales (à un taux estimé de 23 à 27 %) ont été rapportés à la suite d'une exposition au mycophénolate mofétil (MMF) durant la grossesse. À titre comparatif, le risque de malformations est estimé à environ 2 % des naissances vivantes dans la population générale, et à environ 4 à 5 % chez les patientes ayant subi une transplantation d'organe solide qui sont traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil (voir Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

La toxicité des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique pour la fonction de reproduction a été mise au jour dans le cadre d'études sur des animaux (voir TOXICOLOGIE).

Contraception : Avant le début du traitement, les hommes et les femmes aptes à procréer doivent être informés du risque accru de perte de grossesse et de malformations congénitales, et on doit les conseiller en matière de prévention et de planification de la grossesse. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser simultanément deux moyens de contraception fiables, dont au moins une méthode très efficace, avant d'entreprendre le traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, pendant le traitement et dans les 6 semaines suivant l'arrêt de celui-ci, sauf si l'abstinence est le moyen de contraception adopté.

Avant l'amorce du traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, la femme apte à procréer doit s'assurer qu'elle n'est pas enceinte en passant deux tests sanguins ou urinaires de grossesse offrant une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL; le second test, dans la mesure du possible, doit être effectué de 8 à 10 jours après le premier, immédiatement avant le

début du traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique. On devra répéter les tests de grossesse au cours des visites de suivi systématique. Les résultats de tous les tests de grossesse doivent faire l'objet d'une discussion avec la patiente. On doit demander aux patientes de consulter leur médecin immédiatement en cas de grossesse.

On recommande aux hommes actifs sexuellement d'utiliser des condoms pendant le traitement et pour une période d'au moins 90 jours suivant l'arrêt de celui-ci. L'utilisation du condom s'applique tant aux hommes fertiles qu'à ceux qui ont subi une vasectomie, car les risques associés au transfert de liquide séminal touchent également les hommes vasectomisés. En outre, on recommande aux partenaires sexuelles de ces hommes d'employer un moyen de contraception très efficace pendant le traitement ainsi que dans les 90 jours suivant l'administration de la dernière dose des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si la patiente tombe enceinte durant le traitement, le médecin et la patiente devront décider s'il est souhaitable de mener la grossesse à terme.

Emploi chez la mère qui allaite : Les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique sont contre-indiqués chez les femmes qui allaitent étant donné le risque de réactions indésirables graves auquel est exposé le nourrisson (voir CONTRE-INDICATIONS). Des études ont démontré que le mycophénolate mofétil est excrété dans le lait des rates. On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel humain.

Précautions supplémentaires : Les patients ne doivent pas donner de sang pendant le traitement par le mycophénolate ni dans les 6 semaines suivant l'arrêt de ce dernier. Les hommes ne doivent pas donner de sperme pendant le traitement par le mycophénolate ni dans les 90 jours suivant l'arrêt de ce dernier.

Emploi chez l'enfant : L'innocuité et l'efficacité des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique n'ont pas été établies chez l'enfant. On a peu de données sur le comportement pharmacocinétique des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique chez l'enfant receveur d'une greffe de rein (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Emploi chez la personne âgée : En général, l'immunosuppression peut entraîner un plus grand risque de réactions indésirables chez le patient âgé de 65 ans ou plus. D'après les résultats des essais cliniques contrôlés ayant porté sur les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, le risque de réactions indésirables n'est pas plus élevé chez les patients de 65 ans ou plus qui reçoivent cet agent en association avec d'autres immunosuppresseurs que chez des sujets plus jeunes.

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le patient âgé.

Surveillance biologique

Il faut réaliser un hémogramme toutes les semaines au cours du premier mois de traitement, toutes les 2 semaines au cours des 2 mois suivants, puis tous les mois durant l'année qui suit. En cas de neutropénie (taux absolu de neutrophiles $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), il faut suspendre le traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ou réduire la dose administrée, effectuer les épreuves diagnostiques appropriées et traiter le patient en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux 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 effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables observés le plus souvent (fréquence d'au moins 25 %) durant l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique dans le cadre de l'essai portant sur des receveurs d'une première greffe de rein comprenaient la constipation, les nausées et les infections des voies urinaires. Durant l'essai clinique portant sur le traitement d'entretien, les nausées, la diarrhée et la rhinopharyngite ont été les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (fréquence d'au moins 15 %). De rares cas d'infection mortelle ont été observés chez les participants aux essais cliniques contrôlés qui recevaient les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (0,5 %)

La fréquence des effets indésirables liés à l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique a été établie dans le cadre d'essais avec répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, comportant une comparaison avec des agents actifs, dans la prévention du rejet aigu d'une première greffe de rein et le traitement d'entretien.

Le tableau 1 résume les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients qui recevaient des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ou du MMF en association avec de la cyclosporine pendant l'étude portant sur les receveurs d'une première greffe de rein et l'étude portant sur le traitement d'entretien, toutes deux d'une durée de 12 mois. Dans ces deux études, l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et du MMF a entraîné des fréquences comparables d'effets indésirables.

Tableau 1 : Effets indésirables (%) rapportés chez au moins 10 % des patients au cours des études portant sur une première greffe de rein et le traitement d'entretien

	Première greffe de rein		Traitement d'entretien	
	Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique 1,44 g/j (n = 213)	MMF 2 g/j (n = 210)	Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique 1,44 g/j (n = 159)	MMF 2 g/j (n = 163)
Infections et infestations				
Infections des voies urinaires	29,1	33,3	10,1	11,7
Infections à cytomégalovirus	20,2	18,1	--	--
Rhinopharyngite	--	--	16,4	19,6
Infections des voies respiratoires supérieures	--	--	12,6	9,8

Interventions médicales et chirurgicales				
Douleur postopératoire	23,9	18,6	--	--
Paramètres biologiques				
Élévation de la créatininémie	14,6	10,0	--	--
Troubles digestifs				
Constipation	38,0	39,5	--	--
Nausées	29,1	27,1	24,5	19,0
Diarrhée	23,5	24,8	21,4	24,5
Vomissements	23,0	20,0	15,1	12,9
Dyspepsie	22,5	19,0	13,8	14,7
Douleurs épigastriques	14,1	14,3	--	--
Troubles du système nerveux				
Insomnie	23,5	23,8	--	--
Tremblements	11,7	14,3	--	--
Céphalées	13,1	11,0	17,6	16,6
Troubles généraux et au point d'administration				
Œdème	16,9	17,6	--	--
Œdème des membres inférieurs	15,5	17,1	--	--
Œdème périphérique			10,7	12,3
Pyrexie	12,7	18,6	--	--
Douleur	13,6	8,6	--	--
Troubles locomoteurs, conjonctifs et osseux				
Dorsalgie				
Arthralgie	11,7	6,2	--	--
	--	--	13,8	9,8
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypocalcémie	11,3	15,2	--	--
Hyperuricémie	12,7	13,3	--	--
Hyperlipidémie	12,2	9,5	--	--
Hypokaliémie	12,7	9,0	--	--
Hypophosphatémie	10,8	8,6	--	--
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	--	--	11,3	8,0
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	21,6	21,9	--	--
Leucopénie	19,2	20,5	--	--
Troubles vasculaires				
Hypertension artérielle	18,3	18,1	--	--

Le tableau 2 résume les fréquences d'infections à germes opportunistes survenues durant l'étude portant sur les receveurs d'une première greffe de rein et l'étude portant sur le traitement d'entretien; ces fréquences étaient comparables dans les 2 groupes traités.

Tableau 2 : Infections virales et fongiques (%) rapportées sur une période de 0 à 12 mois

	Première greffe de rein		Traitement d'entretien	
	Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique 1,44 g/j (n = 213)	MMF 2 g/j (n = 210)	Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique 1,44 g/j (n = 159)	MMF 2 g/j (n = 163)
	(%)	(%)	(%)	(%)

Toute infection à cytomégalovirus	21,6	20,5	1,9	1,8
– Maladie à cytomégalovirus	4,7	4,3	0	0,6
Herpès	8	6,2	1,3	2,5
Zona	4,7	3,8	1,9	3,1
Toute infection fongique	10,8	11,9	2,5	1,8
– Candidose n.s.a.	5,6	6,2	0	1,8
– Infection à <i>Candida albicans</i>	2,3	3,8	0,6	0

Aucune variation inattendue du type ou de la fréquence des effets indésirables, dont les infections et les néoplasies, n'a été observée durant l'administration des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique à long terme (jusqu'à 30 mois).

Le tableau 3 expose les effets indésirables survenus à une fréquence de 3 à moins de 10 % des patients qui recevaient les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes durant l'étude portant sur les receveurs d'une première greffe de rein et l'étude portant sur le traitement d'entretien.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés à une fréquence de 3 à moins de 10 % des patients qui recevaient les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes

	Première greffe de rein	Traitement d'entretien
Infections et infestations	Rhinopharyngite, herpès, infection des voies respiratoires supérieures, candidose buccale, zona, sinusite, infection de la plaie, infection du greffon, pneumonie	Grippe, sinusite
Interventions médicales et chirurgicales	Complications de la greffe, complications postopératoires, complication postopératoire liée à la plaie	--
Lésions, empoisonnement et complications opératoires	Intoxication par le médicament	Douleurs postopératoires
Paramètres biologiques	Baisse de l'hémoglobininémie, élévation de la tension artérielle, anomalies de la fonction hépatique	Élévation de la créatininémie, gain pondéral
Troubles cardiaques	Tachycardie	--
Troubles cutanés et sous-cutanés	Acné, prurit	Éruption cutanée, contusions
Troubles digestifs	Flatulences, ballonnements, maux de gorge, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales, hyperplasie gingivale, selles molles	Douleurs abdominales, constipation, reflux gastro-œsophagien, selles molles, flatulences, douleurs épigastriques
Troubles du système nerveux	Étourdissements (sauf vertige)	Étourdissements
Troubles endocriniens	Syndrome cushingoïde, hirsutisme	--
Troubles généraux et point d'injection	Fatigue, œdème périphérique, douleurs thoraciques	Fatigue, pyrexie, œdème, douleurs thoraciques
Troubles locomoteurs et conjonctifs	Arthralgie, douleurs dans les membres, crampes musculaires, myalgie	Douleurs dans les membres, dorsalgie, crampes musculaires, œdème périphérique, myalgie
Troubles mentaux	Anxiété	Insomnie, dépression
Troubles métaboliques et nutritionnels	Hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie,	Déshydratation, hypokaliémie, hypercholestérolémie

	diabète, hyperphosphatémie, déshydratation, surcharge liquidienne, hyperglycémie, hypercalcémie	
Troubles oculaires	Vision floue	--
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, atteinte rénale, dysurie, hématurie, hydronéphrose, spasmes vésicaux, rétention urinaire	--
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux, dyspnée, dyspnée d'effort	Dyspnée, douleur pharyngolaryngienne, congestion des sinus
Troubles sanguins et lymphatiques	Lymphocèle, thrombocytopénie	Leucopénie, anémie
Troubles vasculaires	Aggravation de l'hypertension artérielle, hypotension	Hypertension artérielle

Des infections causées par les germes opportunistes *Aspergillus* et *Cryptococcus* sont survenues, bien que rarement, durant ces 2 essais contrôlés.

Les fréquences de néoplasie et de lymphome concordent avec les fréquences rapportées dans la littérature médicale chez ce type de patients. Un lymphome s'est développé chez 2 receveurs d'une première greffe (0,9 %) (dans un cas, diagnostic posé 9 jours après le début du traitement) et 2 patients qui recevaient le traitement d'entretien (1,3 %) (dont un cas lié au sida) et qui étaient traités par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et d'autres immunosuppresseurs durant les essais contrôlés d'une durée de 12 mois. Un cancer de la peau sans mélanome a touché 0,9 % des receveurs d'une première greffe et 1,8 % des patients recevant le traitement d'entretien. D'autres types de cancers ont touché 0,5 et 0,6 % respectivement des receveurs de première greffe et des patients recevant le traitement d'entretien.

Effets indésirables liés à l'emploi de l'AMP

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'emploi de l'AMP (et du MMF) :

Appareil digestif : colite (parfois due à l'infection par le cytomégalovirus), pancréatite, oesophagite, perforation intestinale, hémorragie digestive, ulcères gastriques, ulcères duodénaux et iléus.

Appareil respiratoire : bien que non rapportés durant l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, des troubles pulmonaires interstitiels, dont une fibrose mortelle, ont été liés à l'emploi de l'AMP sous forme de MMF et doivent être pris en compte dans le cadre du diagnostic différentiel des symptômes pulmonaires allant de la dyspnée à l'insuffisance respiratoire chez le receveur de greffe qui reçoit des dérivés de l'AMP.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les données de pharmacovigilance recueillies auprès de femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil (MMF) indiquent que l'emploi d'AMP pendant la grossesse est associé à un risque accru de troubles congénitaux et de perte de grossesse durant le premier trimestre.

Troubles congénitaux :

Des anomalies congénitales, y compris des malformations multiples, ont été signalées après la commercialisation du produit, chez des enfants de patientes exposées à l'AMP en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse.

Les anomalies ci-dessous ont été le plus fréquemment signalées :

- Malformations du visage, telles que bec-de-lièvre, fente palatine, micrognathie et hypertélorisme des orbites
- Anomalies des oreilles (p. ex., malformation ou absence de l'oreille externe ou moyenne) et des yeux (p. ex., colobomes, microphthalmie)
- Malformations des doigts (p. ex., polydactylie, syndactylie, brachydactylie)
- Anomalies cardiaques, telles que communication interauriculaire ou interventriculaire
- Malformations de l'œsophage (p. ex., atrésie de l'œsophage)
- Malformations du système nerveux central (p. ex., spina bifida)

Dans la littérature médicale, des malformations chez des enfants de patientes exposées à l'AMP ont été signalées dans 23 à 27 % des cas de naissances vivantes. À titre comparatif, le risque de malformations est estimé à environ 2 % des naissances vivantes dans la population générale et à environ 4 à 5 % chez les patientes ayant subi une transplantation d'organe solide qui sont traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate.

Troubles liés à la grossesse, à la puerpéralité et à la périnatalité :

Des cas d'avortements spontanés ont été signalés chez des patientes exposées à l'AMP, principalement au cours du premier trimestre de la grossesse. Dans la littérature médicale, le risque d'avortement spontané a été estimé à environ 45 à 49 % à la suite d'une exposition à l'AMP, comparativement à un taux variant de 12 à 33 % chez les patientes ayant subi une transplantation d'organe solide qui sont traitées par d'autres immunosuppresseurs.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Des effets indésirables se manifestant sous forme d'éruptions cutanées ont été signalés lors d'essais cliniques réalisés après l'homologation du produit, au cours de la pharmacovigilance et dans des déclarations spontanées.

Troubles du système immunitaire

Hypogammaglobulinémie :

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été signalés chez des patients adultes traités par le mycophénolate mofétil ou l'acide mycophénolique en association avec d'autres immunosuppresseurs. Chez les patients qui développent des infections récurrentes, on doit envisager de mesurer et de surveiller le taux sérique d'immunoglobulines au besoin.

Infections et infestations :

Des cas, parfois mortels, de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés chez des patients traités par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et le mycophénolate mofétil (MMF) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

La néphropathie associée au polyomavirus (PVAN), et plus particulièrement celle due à une infection par le virus BK, est attribuée aux composés de l'acide mycophénolique (y compris les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique) en tant qu'effet de classe (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Troubles sanguins et lymphatiques :

On a fait état de cas d'agranulocytose, de neutropénie et de pancytopénie. En outre, des cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés chez des patients traités par des composés de l'acide mycophénolique (y compris les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique) utilisés en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur la fonction hématologique).

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : Des cas d'asthénie ont été rapportés.

Troubles respiratoires

Bronchectasie :

Chez les greffés traités par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique en association avec d'autres immunosuppresseurs, des cas de bronchectasie ont été signalés. Chez les patients qui développent des symptômes pulmonaires tels que la toux, la dyspnée ou des infections respiratoires récurrentes, on doit envisager de procéder à des épreuves visant à déterminer s'il s'agit bel et bien d'une bronchectasie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ont été administrés en association avec les agents suivants dans le cadre des essais cliniques : immunoglobulines antilymphocytaires ou antithymocytaires, Simulect^{MD} (basiliximab), daclizumab, muromonab, cyclosporine, Prograf^{*} (tacrolimus) et corticostéroïdes. L'efficacité et l'innocuité des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique en association avec d'autres immunosuppresseurs n'ont pas été étudiées.

Interactions médicamenteuses

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses établies ou prévues

Médicament	Référence	Effet	Observations cliniques
Anti-acides/ anti-acides contenant de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium	Administration d'une seule dose des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, seul ou en association avec 30 mL de Maalox [*] , à 12 receveurs de rein dans un état stable	Baisse de l'absorption des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique quand cet agent est associé au Maalox [*] (30 mL), entraînant une diminution de 25 % et de 37 % respectivement de la C _{max} et de l'ASC _(0-T) relatives à l'AMP	L'emploi intermittent (plusieurs doses/semaine) d'anti-acides contenant du magnésium ou de l'aluminium est possible en cas de dyspepsie occasionnelle. Cependant, l'emploi quotidien de ces agents sur une longue période durant le traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique est déconseillé à cause du risque

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses établies ou prévues

Médicament	Référence	Effet	Observations cliniques
			de diminution de l'exposition à l'AMP.
Antibiotiques éliminant la bactérie productrice de β -glucuronidase dans l'intestin (p. ex., aminoglycosides, céphalosporine, fluoroquinolone et pénicilline)	Cellcept*	Ces types d'antibiotiques pourraient s'opposer à la recirculation entéro-hépatique du MPAG/de l'AMP, ce qui réduirait l'exposition générale à l'AMP.	La pertinence clinique est incertaine.
Cyclosporine	Receveurs de rein dans un état stable	Le comportement pharmacocinétique de la cyclosporine n'est pas affecté par l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique à l'état d'équilibre.	--
Acyclovir	Renseignements posologiques sur Cellcept*	En présence d'insuffisance rénale, risque d'élévation des taux plasmatiques du métabolite MPAG et de l'acyclovir	Possibilité de compétition entre ces 2 agents pour la sécrétion par les tubes urinaires, entraînant l'élévation des taux de MPAG et d'acyclovir. Dans un tel cas, assurer le suivi étroit du patient.
Gancyclovir	Renseignements posologiques sur Cellcept*	Le comportement pharmacocinétique de l'AMP et du MPAG n'est pas affecté par l'ajout de gancyclovir. La clairance du gancyclovir ne varie pas durant l'exposition à des doses thérapeutiques d'AMP.	Durant l'emploi en association des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et de gancyclovir en présence d'insuffisance rénale, respecter les recommandations posologiques relatives au gancyclovir et surveiller étroitement le patient.
Tacrolimus Neoral®	Étude croisée avec des inhibiteurs de la calcineurine menée chez des greffés rénaux dont l'état était stable	L'ASC moyenne de l'AMP augmente de 19 %, et sa C_{max} moyenne diminue d'environ 20 %. L'ASC et la C_{max} moyennes du MPAG sont environ 30 % plus faibles avec le tacrolimus qu'avec Neoral®.	--
Azathioprine-MMF	Renseignements posologiques sur Cellcept*	Inhibition de la biotransformation des purines	Comme l'azathioprine et le MMF inhibent le métabolisme des purines, l'emploi simultané des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et d'azathioprine ou de MMF est déconseillé.
Cholestyramine et résines	Renseignements posologiques sur	L'emploi simultané de cholestyramine et d'AMP	L'emploi concomitant des comprimés entérosolubles

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses établies ou prévues

Médicament	Référence	Effet	Observations cliniques
fixatrices d'acides biliaires	Cellcept*	entraîne la diminution de l'ASC de l'AMP.	d'acide mycophénolique et d'agents fixateurs des acides biliaires (p. ex., chélateurs ou charbon activé à prise orale) exige la prudence, à cause du risque de réduction de l'efficacité des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique.
Contraceptifs oraux	Renseignements posologiques sur Cellcept*	Aucun	Malgré qu'aucun essai clinique n'ait porté sur ce point, aucune interaction ne devrait survenir, car les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et les contraceptifs oraux sont métabolisés différemment. Toutefois, comme on ignore l'effet à long terme d'un traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique sur les paramètres pharmacocinétiques des contraceptifs oraux, il est possible que l'efficacité de ces derniers soit diminuée.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Rapport clinique d'expert	Aucune modification de la pharmacocinétique de l'AMP n'a été observée après l'administration des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et de pantoprazole chez des volontaires en bonne santé.	

*Toutes les marques de commerce et marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs. SIMULECT et NEORAL sont des marques déposées.

Interactions avec les aliments

L'exposition systémique (ASC) à l'AMP s'est révélée comparable après l'administration de 720 mg de comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique avec un repas riche en lipides (55 g de lipides, 1000 calories) ou à jeun. Cela dit, on a observé une diminution de 33 % de la concentration maximale d'AMP et un délai considérable au niveau de l'absorption du MPA (T_{max} retardé jusqu'à 20 heures) après la prise des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique avec un repas riche en lipides. Pour éviter des variations dans l'absorption du MPA entre deux doses, les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique doivent toujours être pris à jeun (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose et adaptation de la dose recommandée

La posologie recommandée chez l'adulte s'établit à 720 mg (4 comprimés à 180 mg ou 2 comprimés à 360 mg), 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 1 440 g).

Les comprimés entérosolubles Sandoz Mycophenolic Acid (mycophénolate sodique) doivent être pris en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes.

Sandoz Mycophenolic Acid doit toujours être pris à jeun, une heure avant les repas ou deux heures après (voir Interactions avec les aliments).

Il faut dire au patient de prendre les comprimés Sandoz Mycophenolic Acid entiers, sans les écraser, les croquer ou les couper, afin de préserver l'intégrité de la pellicule entérosoluble.

Adaptation de la posologie

Emploi chez le patient âgé : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé. La posologie recommandée s'établit à 720 mg, 2 fois par jour.

Emploi chez l'enfant : L'innocuité et l'efficacité de Sandoz Mycophenolic Acid n'ont pas été établies chez l'enfant. On a peu de données sur le comportement pharmacocinétique de Sandoz Mycophenolic Acid chez l'enfant receveur d'une greffe de rein (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Emploi durant le rejet aigu : Le rejet du greffon rénal n'entraîne pas de modification du comportement pharmacocinétique de l'AMP; il n'est donc pas nécessaire de réduire la dose de Sandoz Mycophenolic Acid ou d'interrompre le traitement.

Emploi chez l'insuffisant rénal : L'adaptation de la posologie n'est pas nécessaire chez le receveur dont le greffon rénal met du temps à devenir fonctionnel (retard de la reprise de la fonction du greffon). En présence d'insuffisance rénale chronique grave (filtration glomérulaire $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), une surveillance étroite s'impose.

Emploi chez l'insuffisant hépatique : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le receveur de rein atteint de maladie du parenchyme hépatique.

Emploi en présence de neutropénie : En cas de neutropénie survenant durant le traitement (taux absolu de neutrophiles $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), il faut suspendre le traitement par Sandoz Mycophenolic Acid ou réduire la dose administrée, effectuer les épreuves diagnostiques appropriées et traiter le patient en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On a signalé des cas isolés de prise volontaire ou accidentelle d'une surdose des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique; les effets indésirables d'une surdose n'ont pas été observés chez tous les patients.

Dans les cas où des réactions indésirables ont été signalées, ces dernières correspondaient au profil d'innocuité établi de la classe. Ainsi, une surdose des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique peut entraîner une immunosuppression excessive et, du coup, augmenter la sensibilité aux infections, notamment aux infections opportunistes ainsi qu'aux infections mortelles et à la septicémie. En cas de dyscrasies sanguines (p. ex., neutropénie [taux absolu de neutrophiles $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$] ou anémie), un arrêt temporaire ou définitif du traitement par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique peut être indiqué (voir *les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*).

Les signes et symptômes éventuels d'un surdosage aigu pourraient comprendre les suivants : anomalies des paramètres hématologiques telles que leucopénie et neutropénie, et manifestations digestives comme les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et la dyspepsie. Dans tous les cas de surdosage, il convient d'assurer les soins de soutien généraux et de traiter les symptômes. Si la dialyse peut servir à extraire le métabolite inactif (MPAG) du sang, elle ne permet pas d'extraire l'AMP en quantité notable sur le plan clinique, en grande partie à cause de la forte affinité de l'AMP pour les protéines plasmatiques (98 %). Comme il s'oppose à la circulation entéro-hépatique de l'AMP, l'emploi de charbon activé ou de chélateurs des acides biliaires comme la cholestyramine peut entraîner une diminution de l'exposition systémique à l'AMP.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'ingrédient actif libéré par les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique est l'acide mycophénolique (AMP). L'AMP est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH); il inhibe donc la voie de synthèse *de novo* du nucléotide dérivé de la guanosine sans incorporation dans l'ADN. Comme la prolifération des lymphocytes T et B dépend étroitement de la synthèse *de novo* des purines, alors que celle d'autres cellules peut emprunter des voies détournées, l'AMP a de puissants effets cytostatiques sur les lymphocytes. Ce mode d'action complète donc celui des inhibiteurs de la calcineurine qui nuisent à la transcription des cytokines et aux lymphocytes T quiescents.

L'emploi de mycophénolate sodique, seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, s'est révélé prévenir le rejet aigu dans des modèles d'allogreffe rénale et cardiaque, ainsi que d'hétérogreffe cardiaque. Il a également inhibé l'artériopathie proliférative dans des modèles expérimentaux d'allogreffe d'aorte chez le rat, de même que la production d'anticorps chez la souris.

Comportement pharmacocinétique

Tableau 5 : Valeur moyenne (\pm ET) des paramètres pharmacocinétiques de l'AMP après la prise orale des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique par des receveurs de rein traités également par la cyclosporine

Patients	Dose des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique	n	Dose (mg)	T _{max} * (h)	C _{max} (µg/mL)	ASC _{0-12hr} (µg·h/mL)
Adulte	Dose unique	24	720	2 (0,8 – 8)	26,1 \pm 12,0	66,5 \pm 22,6**
Enfant** *	Dose unique	10	450 / m ²	2,5 (1,5 -24)	36,3 \pm 20,9	74,3 \pm 22,5**
Adulte	Doses multiples, 2 f.p.j., 6 jours	10	720	2 (1,5 – 3,0)	37,0 \pm 13,3	67,9 \pm 20,3
Adulte	Doses multiples, 2 f.p.j., 28 jours	36	720	2,5 (1,5 – 8,0)	31,2 \pm 18,1	71,2 \pm 26,3
Adulte	Doses multiples, longue durée, 2 f.p.j.					
	14 jours après la greffe	12	720	1,8 (1,0 -5,3)	15,0 \pm 10,7	28,6 \pm 11,5
	3 mois après la greffe	12	720	2 (0,5 – 2,5)	26,2 \pm 12,7	52,3 \pm 17,4
	6 mois après la greffe	12	720	2 (0 - 3)	24,1 \pm 9,6	57,2 \pm 15,3
Adulte	Traitement de longue durée Doses multiples, 2 f.p.j.	18	720	1,5 (0 – 6)	18,9 \pm 7,9	57,4 \pm 15,0

*Médiane (extrêmes), ** AUC_{0-∞}, *** l'âge allant de 5 à 16 ans

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'AMP observées après l'administration des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique à des receveurs de rein qui prenaient également la cyclosporine dans le cadre du traitement immunosuppresseur sont illustrées au tableau 5. On peut prévoir le comportement pharmacocinétique des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique pris en doses multiples à partir du comportement observé après la prise de doses uniques. Cependant, durant la période qui suivait de peu la greffe, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} relatives à l'AMP correspondaient à environ la moitié des valeurs obtenues 6 mois après la greffe.

Après l'administration de doses pratiquement équimolaires des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (720 mg, 2 f.p.j.) et de MMF (1000 mg, 2 f.p.j.) dans le cadre d'essais avec permutation portant sur l'emploi de doses uniques et multiples, l'exposition systémique moyenne à l'AMP s'est révélée comparable.

Absorption : Durant les essais *in vitro*, les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique n'ont pas libéré l'AMP dans les milieux d'acidité comparable à celle de l'estomac (pH < 5), mais se sont révélés très solubles dans les milieux à pH neutre, comparable au pH intestinal. Après la prise orale des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique sans aliments, le délai médian d'obtention de la concentration maximale (T_{max}) d'AMP allait de 1,5 à 2,5 heures (intervalle de 1,5 à 8 heures) ce qui était normal pour cette préparation entérosoluble, alors que ce délai est de 1 heure (intervalle de 0,5 à 3 heures) dans le cas du MMF. Chez le receveur de greffe de rein

dans un état stable, qui a reçu de la cyclosporine dans le cadre du traitement immunosuppresseur, 93 % de la dose d'AMP a été absorbée par voie gastro-intestinale, et la biodisponibilité absolue de l'AMP s'est élevée à 71 %. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique sont proportionnelles à la dose administrée, dans l'éventail des doses allant de 180 à 2 160 mg.

Effets des aliments sur l'absorption : L'exposition systémique (ASC) à l'AMP s'est révélée comparable après l'administration de 720 mg de comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique avec un repas riche en lipides (55 g de lipides, 1000 calories) ou à jeun. Cela dit, on a observé une diminution de 33 % de la concentration maximale d'AMP et un délai considérable au niveau de l'absorption du MPA (T_{max} retardé jusqu'à 20 heures) après la prise de des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique avec un repas riche en lipides. Pour éviter des variations dans l'absorption du MPA entre deux doses, les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique doivent toujours être pris à jeun (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Le volume de distribution de l'AMP à l'état d'équilibre est de 54,3 L (\pm 25,2). L'AMP se lie fortement à l'albumine dans une proportion de plus de 98 %. Le métabolite qui est le glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG) se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 82 %. Le taux de la fraction d'AMP libre peut augmenter en présence d'états entraînant une moins grande liaison protéique (urémie, insuffisance hépatique et hypoalbuminémie). Une telle situation peut exposer davantage le patient aux effets indésirables liés à l'AMP.

Métabolisme : La demi-vie de l'AMP est de 11,7 h (\pm 3,2) et sa clairance, de 8,4 L/h (\pm 1,8). L'AMP est métabolisé principalement par la glucuronyl-transférase, qui le convertit en dérivé phénolique glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG). Principal métabolite de l'AMP, le MPAG est dépourvu d'activité pharmacologique. Chez les transplantés rénaux stables sous traitement immunosuppresseur à base de cyclosporine, environ 28 % de la dose des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique prise par voie orale sont transformés en MPAG avant d'arriver dans la circulation systémique. Le MPAG a une demi-vie plus longue que celle de l'AMP, d'environ 15,7 h (\pm 3,9), et sa clairance est de 0,45 L/h (\pm 0,15).

Élimination : La plus grande partie de la dose d'AMP (> 60 %) est éliminée par voie urinaire, surtout sous forme de MPAG, moins de 3 % de la dose étant récupérés dans les urines sous forme inchangée. Le MPAG sécrété dans la bile peut être déconjugué par la flore intestinale. L'AMP obtenu à la suite de cette déconjugaison peut être réabsorbé. Environ 6 à 8 heures après la prise des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, on peut donc observer un deuxième pic d'AMP correspondant à la réabsorption du produit déconjugué.

Populations particulières et états pathologiques

Groupes ethniques / races : Après l'administration d'une dose unique de 720 mg des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique à 18 sujets sains d'origine japonaise ou caucasienne, l'exposition (ASC_{inf}) à l'AMP et au glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG) a été respectivement 15 et 22 % moins élevée chez les patients d'origine japonaise que chez les sujets de race blanche. Les concentrations maximales (C_{max}) du MPAG étaient semblables dans ces

deux populations, mais la C_{max} de l'AMP était 9,6 % plus élevée chez les sujets japonais. Ces résultats ne laissent pas entrevoir de différence pertinente sur le plan clinique.

Emploi chez l'enfant : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant. On a peu de données pharmacocinétiques sur l'emploi des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique chez l'enfant. On a également peu de données sur l'utilisation de doses de 450 mg/m² chez l'enfant. Les valeurs moyennes (ET) des paramètres pharmacocinétiques de l'AMP après l'administration des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique chez l'enfant receveur de rein dans un état stable, âgé de 5 à 16 ans, et recevant également la cyclosporine sont illustrées au tableau 5. Suite à l'administration d'une dose équivalente à celle des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique chez l'adulte établie sur la superficie corporelle, on n'a observé une augmentation du C_{max} de 33 % et de l'ASC de 18 %. L'impact clinique suite à une augmentation de l'exposition au MPA n'est pas connu.

Emploi chez le patient âgé : On n'a pas formellement étudié le comportement pharmacocinétique des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique chez le patient âgé.

Sexe du patient : Le sexe du patient n'a pas d'effet clinique notable sur le comportement pharmacocinétique des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique.

Atteinte hépatique : Durant une étude comportant l'emploi d'une dose unique (1 g) de MMF chez 18 volontaires atteints d'une cirrhose alcoolique et 6 volontaires sains, les processus de glucuronidation hépatique de l'AMP ont semblé relativement inchangés en présence d'atteinte du parenchyme hépatique, comme en témoignaient les valeurs comparables des paramètres pharmacocinétiques chez les volontaires sains et cirrhotiques. Toutefois, il convient de souligner que, pour des raisons inexplicables, l'ASC était d'environ 50 % plus faible chez les volontaires sains dans cette étude par rapport à celle des participants sains dans d'autres études; il est donc difficile de comparer les volontaires cirrhotiques aux volontaires sains. Les effets des hépatopathies sur la glucuronidation dépendent probablement de l'atteinte en question. Les hépatopathies dues à d'autres étiologies peuvent avoir des effets différents.

Atteinte rénale : Aucune étude sur le comportement pharmacocinétique des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique n'a été conduite chez le patient atteint d'insuffisance rénale. Selon les études avec le mycophénolate mofétil, le comportement pharmacocinétique de l'AMP est resté le même, que la fonction rénale ait été normale, légèrement, modérément ou gravement altérée. En revanche, l'exposition au MPAG a augmenté à mesure que la fonction rénale diminuait; elle était environ 8 fois plus importante en présence d'anurie. Si la dialyse peut servir à extraire ce métabolite inactif MPAG du sang, elle ne permet pas d'extraire l'AMP en quantité notable sur le plan clinique, en grande partie à cause de la forte affinité de l'AMP pour les protéines plasmatiques.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température allant de 15 à 30 °C, à l'abri de l'humidité. Remettre dans un contenant étanche.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas écraser ni couper les comprimés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés entérosolubles Sandoz Mycophenolic Acid (mycophénolate sodique) sont offerts en 2 dosages équivalant à 180 et 360 mg d'acide mycophénolique.

Comprimé entérosoluble dosé à 180 mg : comprimé pelliculé, rond, de couleur vert lime, à bords biseautés, portant l'inscription « C » en creux sur une face, contenant 180 mg de mycophénolate sodique. Conditionnement unitaire, en plaquette alvéolée de 10 comprimés; 12 plaquettes par boîte.

Comprimé entérosoluble dosé à 360 mg : comprimé pelliculé ovoïde, de couleur rouge orangé pâle, portant l'inscription « CT » en creux sur une face, contenant 360 mg de mycophénolate sodique. Conditionnement unitaire, en plaquette alvéolée de 10 comprimés; 12 plaquettes par boîte.

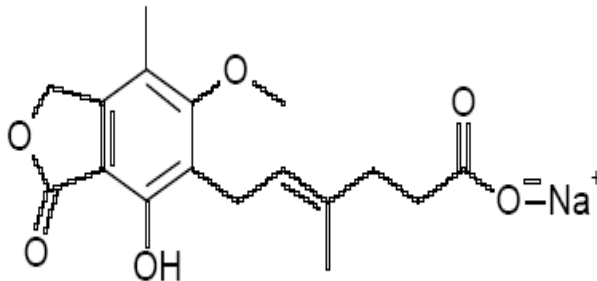
Chaque comprimé entérosoluble contient également les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, lactose anhydre, stéarate de magnésium, povidone (K-30) et amidon. Composition de l'enrobage entérosoluble : phtalate d'hypromellose, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et indigotine (180 mg) ou oxyde de fer rouge (360 mg).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	mycophénolate sodique
Dénomination chimique :	sel sodique de l'acide (E)-6-(4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoïque
Formule moléculaire :	C ₁₇ H ₁₉ O ₆ Na
Masse moléculaire :	342,32
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques:	<i>Forme physique</i> : Poudre cristalline blanche à blanchâtre. <i>Solubilité</i> : Légèrement soluble en milieu aqueux à pH physiologique et pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique à 0,1 N.
------------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

On a évalué l'efficacité et l'innocuité des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes dans la prévention du rejet du greffon, dans le cadre de 2 essais multicentriques à double insu et avec répartition aléatoire, dont un portait sur les receveurs d'une première greffe de rein et l'autre sur le traitement d'entretien des receveurs d'une greffe de rein. Le MMF était l'agent de comparaison durant ces 2 essais.

Résultats des essais

L'essai portant sur 423 receveurs d'une première greffe de rein (âgés de 18 à 75 ans) visait à confirmer l'équivalence des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et du MMF sur le plan thérapeutique.

Les patients ont commencé à recevoir 1,44 g/jour de comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ou 2 g/jour de MMF dans les 48 heures suivant la greffe, en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes, durant 12 mois. Des traitements d'induction par anticorps ont été administrés à 39,4 % et 42,9 % des patients qui recevaient respectivement les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et le MMF. Le paramètre d'efficacité principal réunissait les fréquences de rejet aigu objectivé par biopsie, de perte du greffon, de mort ou d'interruption du suivi des sujets (patients perdus de vue) au bout de 6 mois. Toutes ces fréquences se sont révélées comparables dans les 2 groupes traités au bout de 6 mois et répondaient aux critères déterminants de l'équivalence thérapeutique des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et du MMF, les fréquences obtenues au bout de 12 mois étant similaires (tableau 6).

Tableau 6 : Efficacité des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et du MMF, administrés en association avec la cyclosporine et les corticostéroïdes, après 6 et 12 mois chez des receveurs d'une première greffe de rein (pourcentage des patients)

Paramètres d'évaluation	Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (N = 213) n (%)	MMF (N = 210) n (%)	Différence de fréquence (Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique - MMF)	IC à 95 % (Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique -MMF)
Paramètres d'efficacité principaux après 6 mois				
Rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort, interruption du suivi	55 (25,8)	55 (26,2)	-0,4 %	(-8,7 à 8,0)
Rejet aigu objectivé par biopsie	46 (21,6)	48 (22,9)	-1,3 %	(-9,2 à 6,7)
Perte du greffon ou mort	8 (3,8)	11 (5,2)	-1,5 %	(-5,4 à 2,5)
Perte du greffon	7 (3,3)	9 (4,3)	-1,0 %	(-4,6 à 2,6)
Mort	1 (0,5)	2 (1,0)	-0,5 %	--
Interruption du suivi ¹	3 (1,4)	0	1,4 %	--
Paramètres d'efficacité principaux après 12 mois				
Rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort, interruption du suivi	61 (28,6)	59 (28,1)	0,5 %	(-8,0 à 9,1)
Perte du greffon, mort, interruption du suivi	20 (9,4)	18 (8,6)	0,8 %	(-4,6 à 6,3)
Rejet aigu objectivé par biopsie	48 (22,5)	51 (24,3)	-1,8 %	(-9,8 à 6,3)
Perte du greffon ou mort	11 (5,2)	14 (6,7)	-1,5 %	(-6,0 à 3,0)
Perte du greffon	9 (4,2)	9 (4,3)	-0,1 %	(-3,9 à 3,8)
Mort	2 (0,9)	5 (2,4)	-1,4 %	--
Interruption du suivi ¹	5 (2,3)	0	2,3 %	--

1. Paramètre « interruption du suivi » calculé pour le paramètre combiné principal (rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort ou interruption du suivi)

L'étude portant sur le traitement d'entretien a été menée chez 322 patients (âgés de 18 à 75 ans) qui avaient reçu un rein depuis au moins 6 mois et qui recevaient 2 g/jour de MMF en association avec de la cyclosporine, avec ou sans corticostéroïdes, depuis au moins 4 semaines avant leur recrutement. Suivant la répartition aléatoire, les patients ont reçu 1,44 g/jour de comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique ou 2 g/jour de MMF durant 12 mois. Le paramètre d'efficacité réunissait les fréquences de rejet aigu objectivé par biopsie, de perte du greffon, de mort ou d'interruption du suivi des sujets (patients perdus de vue) au bout de 6 et 12 mois. Chez les membres des 2 groupes traités par MMF et les comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique, toutes ces fréquences étaient comparables au bout de 12 mois (tableau 7).

Tableau 7 : Efficacité des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique et du MMF, administrés en association avec de la cyclosporine, avec ou sans corticostéroïdes, après 6 et 12 mois chez des patients suivant un traitement d'entretien (pourcentage des patients)

Paramètres d'évaluation	Mois 0 à 6		Mois 0 à 12	
	Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (N = 159) n (%)	MMF (N = 163) n (%)	Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique (N = 159) n (%)	MMF (N = 163) n (%)
Rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort, interruption du suivi	6 (3,8)	10 (6,1)	12 (7,5)	20 (12,3)
Rejet aigu objectivé par biopsie, rejet chronique objectivé par biopsie, perte du greffon, mort, interruption du suivi	9 (5,7)	11 (6,7)	17 (10,7)	22 (13,5)
Perte du greffon, mort, interruption du suivi	n.d.	n.d.	10 (6,3)	17 (10,4)
Rejet aigu objectivé par biopsie	2 (1,3)	2 (1,2)	2 (1,3)	5 (3,1)
Rejet aigu	2 (1,3)	3 (1,8)	2 (1,3)	6 (3,7)
Rejet aigu traité	2 (1,3)	2 (1,2)	2 (1,3)	3 (1,8)
Rejet aigu exigeant l'emploi d'anticorps	0	0	0	0
Rejet chronique objectivé par biopsie	4 (2,5)	4 (2,5)	6 (3,8)	8 (4,9)
Perte du greffon	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)
Mort ¹	0	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (2,5)
Interruption du suivi ²	4 (2,5)	6 (3,7)	8 (5,0)	12 (7,4)
Perte du greffon ou mort	0	2 (1,2)	2 (1,3)	5 (3,1)

1. En outre, un patient (groupe MMF) a retiré son consentement le 273^e jour et a été rayé de l'étude; ce patient, mort le 290^e jour, a été inclus dans le paramètre combiné à titre de sujet dont le suivi a été interrompu.

2. Paramètre « interruption du suivi » calculé pour le paramètre combiné principal (rejet aigu objectivé par biopsie, perte du greffon, mort ou interruption du suivi).

TOXICOLOGIE

Durant une étude de cancérogénicité de 104 semaines, le mycophénolate sodique administré par gavage à des rats en doses quotidiennes atteignant 9 mg/kg (la plus forte dose évaluée) s'est révélé dépourvu de pouvoir tumorigène. À la plus forte dose, l'exposition correspondait à

environ 0,6 à 1,2 fois l'exposition systémique observée chez des receveurs de rein qui prennent la dose recommandée de 1,44 g/jour. On a relevé des résultats semblables durant une étude parallèle sur des rats qui recevaient du MMF. Durant un essai de cancérogénicité de 26 semaines mené sur un modèle de souris transgénique P53± (hétérozygote), le mycophénolate sodique administré à des doses atteignant 200 mg/kg/jour s'est révélé non tumorigène. La plus forte dose mise à l'essai s'élevait à 200 mg/kg et correspondait à environ 5 fois l'exposition systémique observée chez des receveurs de rein (1,44 g/jour).

On a évalué le pouvoir génotoxique du mycophénolate sodique dans le cadre de 5 tests. Les résultats du test d'aberration chromosomique sur cellules de lymphome murin, du test du micronoyau de cellules V79 de hamster chinois et du test *in vivo* du micronoyau de souris indiquent que l'AMP est génotoxique. Le mycophénolate sodique s'est révélé non génotoxique durant le test de mutation sur bactéries ou le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains. Durant le test du micronoyau de moelle osseuse de souris, la plus faible dose génotoxique correspondait à environ 3 fois l'exposition systémique (ASC ou Cmax) observée chez des receveurs de greffe de rein qui avaient reçu 1,44 g de comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique par jour durant les essais cliniques. Il est probable que l'activité mutagène observée ait été attribuable à un réarrangement de l'abondance relative des nucléotides dans le groupe de cellules qui ont servi à la synthèse de l'ADN.

Chez le rat mâle, la prise orale de doses de mycophénolate sodique atteignant 40 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fertilité. À cette dose, l'exposition systémique correspond à environ 9 fois l'exposition liée à l'emploi de la dose clinique de 1,44 g/jour mise à l'essai. Aucun effet sur la fertilité des rates n'a été observé après la prise des comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique jusqu'à concurrence de 20 mg/kg, dose qui s'était déjà révélée toxique pour les mères et les embryons.

Toxicité et pharmacologie chez l'animal

Les organes hématopoïétiques et lymphoïdes ont été les principales cibles du mycophénolate sodique durant les études de toxicologie menées sur le rat et la souris. Chez les rongeurs exposés à l'AMP, l'effet toxique limitant la dose a été l'anémie aplastique régénérative. Les myélogrammes ont révélé une diminution marquée des érythrocytes (érythroblastes polychromes et normoblastes) ainsi qu'une splénomégalie et une hématopoïèse extramédullaire accrue liées à la dose. Les effets observés sont survenus après une exposition systémique équivalente ou inférieure à l'exposition clinique consécutive à l'administration de la dose recommandée de 1,44 g/jour de comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique chez le receveur d'une greffe de rein.

Le tableau de toxicité non clinique du mycophénolate sodique semble concorder avec le tableau des effets indésirables observés chez les humains exposés à l'AMP, qui constitue maintenant la meilleure source de données sur l'innocuité pour la population visée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'AMP pris par voie orale en doses uniques a été modérément bien toléré par les rats (DL₅₀ de 350 à 700 mg/kg), bien toléré par les souris et les singes (DL₅₀ de plus de 1000 mg/kg) et extrêmement bien toléré par les lapins (DL₅₀ de plus de 6000 mg/kg).

Durant une étude de tératologie menée sur des rates, l'emploi de doses de mycophénolate sodique d'à peine 1 mg/kg a entraîné des malformations chez les ratons, dont l'anophtalmie, l'exencéphalie et la hernie ombilicale. À cette dose, l'exposition systémique correspond à 0,05 fois l'exposition consécutive à la prise de la dose de 1,44 g/jour chez l'être humain. Enfin, lors d'une étude sur le développement prénatal et postnatal réalisée chez le rat, l'acide mycophénolique (sous forme de sel de sodium) a provoqué des retards de développement (réflexe pupillaire anormal chez les femelles et décollement du prépuce chez les mâles) à la dose la plus forte, soit 3 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Heinschink A, Raab M, Daxecker H, *et al.* In vitro effects of mycophenolic acid on cell cycle and activation of human lymphocytes. *Clin Chim Acta* 2000; 300:23-8.
2. Johnson HJ *et al.* The pharmacokinetics of a single oral dose of mycophenolate mofetil in patients with varying degrees of renal function. *Clin. Pharmacol Ther* 1998;63:512-518.
3. Parker G, *et al.* Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in volunteer subjects with varying degrees of hepatic oxidative impairment. *J Clin Pharmacol* 1996;36:332-44.
4. Lee HJ, Pawlak K, Nguyen BT, Bobins K et Sadee W. Biochemical differences among four inosinate dehydrogenase inhibitors, mycophenolic acid, ribavirin, tiazofurin, and selenazofurin, studied in mouse lymphoma cell culture. *Cancer Research*, 1985; 45:5512-5520.
5. Schmouder R, Arns W, Merkel F, *et al.* Pharmacokinetics of ERL080: A new enteric coated formulation of mycophenolic acid sodium. *Transplantation* 1999; 67(suppl):S203.
6. Weber LT, Shipkova M, Lamersdorf T, *et al.* Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) and determinants of MPA free fraction in pediatric and adult renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*; 9:1511-1520.
7. Budde K, Curtis G, Knoll G, Chan L, Seifu Y, et al Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1;year study. *Am J Transplant* 2004; 4: 237-43.
8. Salvadori M., Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium id therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 231-236.
9. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ and Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82 (12): 1698-1702.
10. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Monographie de Produit, MYFORTIC (Comprimés entérosolubles d'acide mycophénolique), Numéro de contrôle de la présentation : 214246, Date de révision : 10 mai 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SANDOZ MYCOPHENOLIC ACID

Comprimés entérosolubles
à 180 mg et à 360 mg d'acide mycophénolique
(sous forme de mycophénolate sodique), Norme du fabricant

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Mycophenolic Acid et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Sandoz Mycophenolic Acid. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Sandoz Mycophenolic Acid est la marque de commerce de comprimé de mycophénolate sodique. Sandoz Mycophenolic Acid appartient à une famille de médicaments appelés *immunosuppresseurs*. Ces médicaments servent à diminuer les réactions de votre système immunitaire à tout ce que celui-ci considère comme « étranger », notamment les organes greffés.

Les effets de ce médicament

Sandoz Mycophenolic Acid sert à empêcher votre corps de rejeter le rein que vous avez reçu. Votre système immunitaire vous protège des infections et des substances qui lui sont étrangères. Quand vous recevez une greffe de rein, votre système immunitaire considère cet organe comme un corps étranger et tente de le rejeter. Sandoz Mycophenolic Acid aide à atténuer cette réaction, pour que le greffon ait plus de chance d'être accepté par votre corps.

On administre Sandoz Mycophenolic Acid en association avec d'autres médicaments contenant de la cyclosporine et des corticostéroïdes (p. ex., prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, acétate de prednisolone, acétate de méthylprednisolone), qui suppriment également les réactions immunitaires. Ensemble ces médicaments aident à prévenir le rejet de votre rein greffé.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Vous ne devez pas prendre Sandoz Mycophenolic Acid si :
- vous êtes allergique (hypersensible) à l'acide mycophénolique, au mycophénolate sodique, au mycophénolate mofétil ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de Sandoz Mycophenolic Acid (voir ci-dessous);
 - vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou croyez l'être, car le mycophénolate cause des malformations congénitales et des fausses couches;
 - vous êtes une femme apte à procréer et n'employez aucun moyen de contraception efficace;
 - vous êtes une femme apte à procréer et n'avez pas passé de test de grossesse démontrant que vous n'êtes pas enceinte;
 - vous allaitez.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, consultez votre médecin.

L'ingrédient médicinal :

Les comprimés de Sandoz Mycophenolic Acid contiennent du mycophénolate sodique équivalant à 180 mg ou 360 mg d'acide mycophénolique.

Les ingrédients non médicinaux importants :

dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, lactose anhydre, stéarate de magnésium, povidone (K-30) et amidon. L'enrobage entérosoluble du comprimé contient du phtalate d'hypromellose, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune et de l'indigotine (comprimés dosés à 180 mg) ou de l'oxyde de fer rouge (comprimés dosés à 360 mg).

La présentation :

Sandoz Mycophenolic Acid est offert sous forme de comprimés pelliculés entérosolubles (enrobés pour se dissoudre uniquement dans l'intestin).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Sandoz Mycophenolic Acid peut vous rendre plus vulnérable aux infections et accroître votre risque de présenter un cancer de type lymphoïde (appelé lymphome) ou autre.
- Seul un médecin expérimenté dans le domaine de la transplantation peut vous prescrire Sandoz Mycophenolic Acid.
- La femme apte à procréer doit utiliser une méthode contraceptive. L'utilisation Sandoz Mycophenolic Acid pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque de perte de grossesse et de malformations congénitales.

Suivez minutieusement les directives de votre médecin. Ces dernières peuvent différer de l'information générale que vous trouverez dans le présent dépliant.

- Si vous êtes une femme :
 - Comme Sandoz Mycophenolic Acid peut causer des malformations fœtales et une perte de grossesse, y compris un avortement spontané, il ne doit pas être administré à la femme enceinte. Si vous tombez enceinte durant le traitement par Sandoz Mycophenolic Acid, avertissez-en votre médecin immédiatement. Vous soupèserez avec lui les bienfaits éventuels et les risques de la poursuite du traitement.
 - La femme apte à procréer doit s'assurer qu'elle n'est pas enceinte en passant deux tests sanguins ou urinaires de grossesse, le second, dans la mesure du possible, de 8 à 10 jours après le premier, immédiatement avant le début du traitement.
 - Un moyen de contraception efficace doit être utilisé avant d'amorcer le traitement par Sandoz Mycophenolic Acid.

Acid, durant le traitement et pendant 6 semaines après l'arrêt de celui-ci, même en présence d'antécédents d'infertilité, à moins que cette dernière soit attribuable à une hystérectomie. Deux méthodes contraceptives fiables doivent être utilisées simultanément, sauf si l'abstinence est la méthode choisie. Si la patiente tombe enceinte durant le traitement, elle doit en informer son médecin immédiatement et examiner avec lui les risques auxquels le fœtus peut être exposé.

- L'allaitement maternel doit être évité durant le traitement par Sandoz Mycophenolic Acid et jusqu'à 6 semaines après la fin de celui-ci. Sandoz Mycophenolic Acid peut passer dans le lait maternel et être nocif pour le bébé.

- Sandoz Mycophenolic Acid peut diminuer l'efficacité des vaccins; l'administration de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant un traitement par Sandoz Mycophenolic Acid. Si vous devez recevoir un vaccin, consultez d'abord votre médecin à ce propos.

Si vous êtes un homme actif sexuellement, vous devez faire usage du préservatif pendant le traitement par Sandoz Mycophenolic Acid et les 90 jours qui suivent son interruption. En outre, votre partenaire doit également utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement et les 90 jours qui suivent son arrêt. Si votre partenaire devient enceinte pendant que vous prenez Sandoz Mycophenolic Acid, informez-en immédiatement votre médecin.

Précautions particulières :

- N'oubliez pas de demander à votre médecin si vous devez continuer ou cesser de prendre les autres immunosuppresseurs que vous recevez déjà.
- Vous devez éviter de vous exposer au soleil durant le traitement, car Sandoz Mycophenolic Acid affaiblit vos mécanismes de défense et accroît le risque de cancer de la peau. Vous devez donc éviter de vous exposer aux rayons du soleil et aux rayons ultraviolets (ou UV) en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant fréquemment un écran solaire contenant un facteur de protection (FPS) élevé.
- Assurez-vous de vous présenter à tous vos rendez-vous à la clinique de transplantation. Durant ces visites, on effectuera des analyses pour déterminer la numération de vos cellules sanguines toutes les semaines le premier mois, 2 fois par mois durant les 2 mois suivants, puis tous les mois jusqu'à la fin de la première année suivant la greffe. Il se peut que votre médecin demande également d'autres analyses sanguines.
- Si vous avez déjà eu l'hépatite B ou l'hépatite C, la prise de Sandoz Mycophenolic Acid pourrait accroître votre risque d'en souffrir de nouveau. Votre médecin pourrait vérifier si vous en présentez les symptômes et demander des analyses sanguines. Informez-le immédiatement si vous avez un des symptômes suivants : jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit ou urines foncées.

AVANT de prendre Sandoz Mycophenolic Acid, vous devez parler à votre médecin ou à votre pharmacien :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous prenez des contraceptifs oraux;
- afin de vérifier que vous employez une méthode contraceptive appropriée;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire;
- afin de l'informer de toute autre maladie que vous avez ou avez déjà eue, dont les problèmes touchant les reins, l'estomac (p. ex., un ulcère causé par l'acidité de l'estomac) ou les voies digestives (p. ex., ulcère, saignement ou perforation);
- si vous devez recevoir un vaccin (vaccin vivant atténué);
- si vous avez des antécédents familiaux de syndrome de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller;
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'acide mycophénolique, au mycophénolate sodique, au mycophénolate mofétil ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de Sandoz Mycophenolic Acid;
- si vous avez une maladie du sang.

Vous ne devez pas donner de sang pendant votre traitement par Sandoz Mycophenolic Acid ni dans les 6 semaines suivant l'arrêt de ce dernier. Les hommes ne doivent pas donner de sperme pendant leur traitement par Sandoz Mycophenolic Acid ni dans les 90 jours suivant l'arrêt de ce dernier.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Informez tous les autres professionnels de la santé qui s'occupent de vous (médecin, dentiste, infirmière, pharmacien) que vous prenez Sandoz Mycophenolic Acid.
- Ne prenez aucun autre médicament, même ceux qui sont offerts en vente libre (p. ex., antiacide ou produits naturels), sans en parler d'abord avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les médicaments pouvant interagir avec Sandoz Mycophenolic Acid comprennent les suivants :

- immunosuppresseurs autres que de la cyclosporine ou des corticostéroïdes (p. ex., azathioprine, mycophénolate mofétil, tacrolimus);
- cholestyramine (médicament employé pour corriger les taux de cholestérol élevés);
- acyclovir (médicament employé pour traiter l'herpès);
- gancyclovir (médicament employé pour traiter les infections à cytomégalovirus);

- médicaments vendus sans ordonnance, dont les antiacides et les produits de santé naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie usuelle

La dose quotidienne recommandée chez l'adulte s'élève à 720 mg, 2 fois par jour. Autrement dit :

- 4 comprimés dosés à 180 mg le matin et 4 autres le soir;

OU

- 2 comprimés dosés à 360 mg le matin et 2 autres le soir.

Comment prendre Sandoz Mycophenolic Acid

- Vous devez prendre les comprimés de Sandoz Mycophenolic Acid tels quels, sans les briser, les écraser, les croquer ou les couper. Ne prenez pas un comprimé brisé ou coupé. Avez les comprimés entiers avec beaucoup d'eau.
- L'intervalle entre 2 doses de Sandoz Mycophenolic Acid doit être le plus constant possible, soit 12 heures environ.
- Essayez de prendre Sandoz Mycophenolic Acid toujours à la même heure chaque jour, de sorte que la quantité de médicament dans votre corps soit constante, pour que l'organe greffé soit protégé du rejet en tout temps. En prenant votre médicament toujours à la même heure, vous risquez moins d'oublier une dose
- Prenez Sandoz Mycophenolic Acid à jeun, une heure avant les repas ou deux heures après.
- Les vomissements ou la diarrhée peuvent empêcher votre corps d'absorber Sandoz Mycophenolic Acid. Vous devez toujours appeler votre médecin si vous avez des vomissements ou de la diarrhée.
- Votre médecin a choisi la dose de Sandoz Mycophenolic Acid que vous devez prendre en tenant compte de votre état de santé et de votre réponse au traitement. Ne prenez pas plus ni moins que la dose recommandée par votre médecin. Suivez à la lettre les directives de votre médecin. Ne modifiez jamais la dose vous-même, peu importe comment vous vous sentez.

Durée du traitement par Sandoz Mycophenolic Acid

- Le traitement durera aussi longtemps qu'il faudra supprimer vos réactions immunitaires afin d'empêcher le rejet du rein greffé.

Surdose

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (p. ex., un médecin), le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose

- L'oubli même de quelques doses de Sandoz Mycophenolic Acid peut causer le rejet de votre rein. C'est pourquoi il est si important de prendre toutes les doses prescrites suivant les directives du médecin.
- Si vous avez tendance à oublier des doses ou si vous avez des doutes au sujet de la manière de prendre Sandoz Mycophenolic Acid, parlez-en à votre médecin, à une infirmière ou à votre pharmacien, et n'oubliez pas de mentionner toute incertitude quant à la manière de prendre le médicament qu'on vous a prescrit.
- Si vous oubliez de prendre une dose de Sandoz Mycophenolic Acid, vous ne devez ni doubler ni augmenter la dose suivante pour vous rattraper. Appelez plutôt votre médecin ou votre pharmacien sans tarder. Vous pouvez également vous renseigner d'avance en demandant à votre médecin quoi faire dans une telle situation.
- N'attendez jamais d'avoir épuisé votre réserve de Sandoz Mycophenolic Acid pour renouveler votre ordonnance. Faites renouveler l'ordonnance environ une semaine à l'avance, de manière à ne jamais manquer de médicament, même si la pharmacie est fermée ou n'a pas ce médicament en stock. Si vous partez en voyage, assurez-vous également d'avoir assez de médicament pour toute la durée de votre absence.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, Sandoz Mycophenolic Acid peut causer des effets secondaires, bien que ces derniers ne surviennent pas chez tous les patients.

Certains effets peuvent être graves :

- Symptômes d'infection (p. ex., fièvre, frissons, transpiration, fatigue, somnolence ou manque d'énergie). Durant l'emploi de Sandoz Mycophenolic Acid, vous risquez d'être plus vulnérable aux infections que d'habitude. Ces infections peuvent toucher divers systèmes et appareils, mais affectent plus souvent les voies urinaires, les voies respiratoires et la peau.
- Changements de vision, perte de coordination, maladresse, perte de mémoire, difficulté à parler ou à comprendre ce que disent les autres et faiblesse musculaire; ces effets peuvent être des signes et des symptômes d'une infection du cerveau appelée *leucoencéphalopathie multifocale progressive*.
- Enflure des ganglions lymphatiques, apparition ou grossissement d'une bosse sur la peau ou modification de l'aspect d'un grain de beauté. Comme cela peut se produire durant l'emploi d'autres immunosuppresseurs, un très petit nombre de patients qui recevaient Sandoz

Mycophenolic Acid ont eu un cancer de la peau ou des ganglions lymphatiques.

- Fatigue, maux de tête, essoufflement à l'effort ou au repos, étourdissements, douleur à la poitrine ou pâleur inhabituels; ces symptômes révèlent une anémie (diminution du nombre de globules rouges).

Consultez votre médecin immédiatement si un de ces effets survient.

Autres effets secondaires possibles :

Effets secondaires très fréquents (> 1 patient sur 10) :

- diarrhée
- nombre peu élevé de globules blancs
- diminution du taux de calcium dans le sang, occasionnant parfois des crampes (hypocalcémie)
- faiblesse musculaire, spasmes musculaires, anomalie du rythme cardiaque (symptômes possibles d'une diminution du taux de potassium dans le sang - hypokaliémie)
- résultats anormaux aux épreuves de laboratoire (taux élevé d'acide urique dans le sang - hyperuricémie)
- maux de tête, étourdissements (symptômes possibles d'une tension artérielle élevée - hypertension)
- étourdissements, sensation ébrieuse (symptômes possibles d'une baisse de tension artérielle - hypotension)

Effets secondaires fréquents (≤ 10 patients sur 100) :

- tendance aux saignements ou aux ecchymoses (bleus) plus que d'habitude, signe d'un nombre peu élevé de plaquettes dans le sang - thrombocytopénie
- spasmes musculaires, anomalie du rythme cardiaque (symptômes possibles d'une augmentation du taux de potassium dans le sang – hyperkaliémie)
- résultats anormaux aux épreuves de laboratoire (faible taux de magnésium dans le sang – hypomagnésémie)
- détresse émotionnelle, inquiétude (symptômes d'anxiété)
- étourdissements
- maux de tête
- toux
- maux de tête, étourdissements s'accompagnant possiblement de nausées (symptômes possibles d'hypertension grave)
- essoufflement, respiration laborieuse (symptômes possibles de dyspnée ou de dyspnée d'effort)
- douleur (p. ex., à l'abdomen, à l'estomac ou aux articulations)
- constipation
- indigestion
- flatulence (gaz)
- selles molles
- nausées
- vomissements
- fatigue
- fièvre
- résultats anormaux aux épreuves évaluant le fonctionnement du foie ou des reins
- douleur dans les articulations (arthralgie)
- faiblesse (asthénie)
- douleurs musculaires (myalgie)
- enflure des mains, des chevilles ou des pieds (symptômes possibles d'œdème périphérique)

Effets secondaires peu fréquents (< 1 patient sur 100) :

- kyste rempli de liquide lymphatique
- difficulté à dormir
- tremblements
- congestion des poumons
- essoufflement
- éructations (rots); mauvaise haleine
- occlusion intestinale
- inflammation de l'œsophage
- selles noires ou sanglantes
- décoloration de la langue
- sécheresse de la bouche
- brûlures d'estomac; inflammation des gencives
- inflammation de la paroi de la cavité abdominale
- symptômes rappelant ceux de la grippe
- enflure des chevilles et des pieds
- perte d'appétit
- chute des cheveux
- ecchymoses (bleus)
- acné
- battements cardiaques rapides; écoulement de l'œil accompagné de démangeaisons, de rougeur et d'enflure
- vision brouillée
- troubles rénaux
- rétrécissement anormal du canal d'où s'écoule l'urine
- toux, difficulté à respirer, respiration difficile (symptômes possibles d'une maladie pulmonaire interstitielle, y compris la fibrose pulmonaire mortelle)

Autres effets secondaires dont on ignore la fréquence

(la fréquence de ces effets secondaires ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- éruptions cutanées
- fièvre, mal de gorge, infections fréquentes (symptômes possibles d'un nombre insuffisant de globules blancs dans le sang – agranulocytose)

Les effets secondaires suivants ont été signalés lors de l'emploi de médicaments appartenant à la même classe que Sandoz Mycophenolic Acid :

- inflammation du côlon ou de l'œsophage
- douleur abdominale
- vomissements
- perte d'appétit
- nausées
- inflammation du pancréas
- perforation intestinale
- saignements gastriques ou intestinaux
- douleur au ventre pouvant s'accompagner de selles sanglantes ou noires
- occlusion intestinale
- infections graves
- réduction du nombre de globules blancs ou de l'ensemble des globules sanguins

Consultez votre médecin si un de ces effets survient.

Cependant, ne cessez pas de prendre vos médicaments à moins d'en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien§
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	diarrhée	√		
Fréquent	tendance aux saignements ou aux ecchymoses (bleus) plus que d'habitude; douleur (p. ex., à l'abdomen, à l'estomac, ou aux articulations); vomissements; infections et symptômes d'infection (p. ex., fièvre ou mal de gorge), infection urinaire		√	
Peu fréquent	essoufflement; selles sanglantes ou noires; enflure des chevilles et des pieds; palpitations ou irrégularité des battements cardiaques; infections virales (feux sauvages et zona)		√	

§ Ne cessez pas de prendre vos médicaments à moins d'en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Mycophenolic Acid, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet;
- par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789;
 - par la poste à l'adresse :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez Sandoz Mycophenolic Acid à une température allant de 15 à 30 C.
- Conservez Sandoz Mycophenolic Acid à l'abri de l'humidité.
- Conservez le médicament dans l'emballage d'origine.
- Ne prenez pas Sandoz Mycophenolic Acid après la date de péremption imprimée sur la boîte.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez : Sandoz Canada Inc., au :

1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
145, Jules-Léger
Boucherville, (QC), Canada
J4B 7K8

ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 04 juillet 2018