

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT DES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrMAR-MYCOPHENOLIC ACID®

l'acide mycophénolique Comprimés à Libération Retardée

Comprimés à Libération Retardée, 180 mg et 360 mg d'acide
mycophénolique (comme le sodium de mycophénolate), voie
orale

USP

Immunosuppresseur

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara road, Suite #112,
K2E1A2, Ottawa,

Date de préparation:
25 janvier 2021

Date de révision: 09 août 2022

Numéro de contrôle: 262002

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETTAGE

Aucun au moment de la présente autorisation

Table des matières

Les rubriques ou sous-rubriques qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE IMPORTANTES ET PRÉCAUTIONS BOITE	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations spéciales	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Femmes allaitantes.....	10
7.1.3 Pédiatrie	11
7.1.4 Gériatrie	11
8 LES EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Essais cliniques réactions indésirables des médicaments	11
8.5 Réactions indésirables au médicament après la commercialisation	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.4 Interactions médicament-médicament	17

9.5	Interactions entre les médicaments et les aliments.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	20
9.7	Interactions médicamenteuses avec les essais en laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
10.1	Mécanisme d'action	20
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
	PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
14	ESSAIS CLINIQUES	24
14.1	Conception de l'essai et données démographiques de l'étude	24
14.2	Résultats de l'étude	24
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	26
15	MICROBIOLOGIE.....	27
16	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	27
17	À L'APPUI Monographie de produit	28
	RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MAR-MYCOPHENOLIC ACID (sodium de mycophénolate) sont indiqués pour:

- La prophylaxie du rejet d'organes chez les patients recevant des greffes rénales homologues, administrés en combinaison avec la cyclosporine et les corticostéroïdes.

1.1 Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité des patients pédiatriques n'ont pas été établies. Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles pour les patients greffés rénaux pédiatriques (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et Conditions, Pédiatrie](#)).

1.2 Gériatrie

Les patients de ≥ 65 ans peuvent généralement être exposés à un risque accru de réactions indésirables dues à une immunosuppression. Sur la base des essais cliniques contrôlés sur l'acide mycophénolique, les patients > 65 recevant de l'acide mycophénolique dans le cadre d'un régime immunosuppresseur combiné, n'ont pas montré un risque accru d'effets indésirables, comparativement aux patients plus jeunes.

Aucun ajustement de dose n'est exigé dans cette population de patient.

2 CONTRE-INDICATIONS

- MAR-MYCOPHENOLIC ACID (sodium de mycophénolate) sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité au sodium de mycophénolate, l'acide mycophénolique, le mycophénolate mofétil, ou à l'un de ses excipients (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- MAR-MYCOPHENOLIC ACID est contre-indiqué pendant la grossesse en raison de son potentiel mutagène et tératogène.
- MAR-MYCOPHENOLIC ACID est contre-indiqué chez les femmes de potentiel de procréation n'utilisant pas des méthodes contraceptives très efficaces (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- MAR-MYCOPHENOLIC ACID ne devrait pas être initié chez les femmes de potentiel de procréation sans fournir un résultat de test de grossesse pour exclure l'utilisation involontaire pendant la grossesse.
- MAR-MYCOPHENOLIC ACID est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent

3 MISES EN GARDE IMPORTANTES ET PRÉCAUTIONS BOITE

MISES EN GARDE IMPORTANTES ET PRÉCAUTIONS

- La susceptibilité accrue à l'infection et le développement éventuel du lymphome et d'autres néoplasmes peuvent résulter d'une immunosuppression. Seuls les médecins expérimentés dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge de patients greffés d'organes solides devraient prescrire MAR-MYCOPHENOLIC ACID (sodium de mycophénolate) Comprimés à Libération Retardée. Les patients recevant le médicament devraient être gérés dans des installations équipées et dotées de ressources médicales de laboratoire et de soutien adéquates. Le médecin responsable de la thérapie d'entretien doit disposer des informations complètes nécessaires au suivi du patient.
- Les femmes utilisatrices d'un potentiel de procréation doivent utiliser la contraception. Use of L'utilisation de MAR-MYCOPHENOLIC ACID pendant la grossesse est associée à des risques accrus de perte de grossesse et de malformations congénitales.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les MAR-MYCOPHENOLIC ACID doivent être utilisés en combinaison avec la cyclosporine et la thérapie par corticostéroïdes.
- MAR-MYCOPHENOLIC ACID doit être pris à jeun, une heure avant ou deux heures après la prise de nourriture (voir 9.5 interactions médicamenteuses alimentaires).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- La dose recommandée chez l'adulte est de 720 mg (quatre 180 mg ou deux 360 mg de comprimés) administré deux fois par jour (1,440 g de dose quotidienne totale).
- *Utilisation gériatrique:* Aucun ajustement de dose n'est requis. La dose recommandée est de 720 mg administrée deux fois par jour.
- *Utilisation pédiatrique:* L'innocuité et l'efficacité des patients pédiatriques n'ont pas été établies. Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles pour les patients greffés rénaux pédiatriques. (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et conditions, Pédiatrie](#)).
- *Traitement pendant les épisodes de rejet:* Le rejet de greffe rénale n'entraîne pas de changements dans la pharmacocinétique des MPA; la réduction de dosage ou l'interruption de MAR-MYCOPHENOLIC ACID n'est pas exigée.
- *Patients souffrant d'une déficience rénale:* Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une fonction retardée de greffe rénale post-opératoire. Patients souffrant de déficiences rénales chroniques sévères ($\text{GFR} < 25 \text{ mL}/\text{min}^1 / 1,73 \text{ m}^2$) doit être soigneusement suivi.
- *Patients souffrant d'insuffisance hépatique:* Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients greffés rénaux présentant une maladie du parenchyme hépatique.
- Patients développant une neutropénie: si la neutropénie se développe ($\text{ANC} < 1.3 \times 10^3 / \text{mcL}$), le dosage avec le MAR-MYCOPHENOLIC ACID doit être interrompu ou la dose réduite, les tests diagnostiques appropriés effectués, et le patient a géré convenablement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie7](#)).

4.3 Reconstitution

Non applicable

4.4 Administration

- Les patients doivent être informés que les comprimés MAR-MYCOPHENOLIC ACID ne doivent pas être écrasés, mâchés ou coupés avant l'ingestion, mais être avalés entiers afin de maintenir l'intégrité de l'enrobage entérique.

4.5 Dose oubliée

- Non applicable

5 SURDOSAGE

Il y a eu des rapports anecdotiques de surdosages délibérés ou accidentels avec les d'acide mycophénolique, alors que tous les patients n'ont pas connu d'événements indésirables connexes.

Dans les cas de surdosage dans lesquels des événements indésirables ont été signalés, les événements entrent dans le profil d'innocuité connu de la classe. En conséquence, une surdose de MAR-MYCOPHENOLIC ACID pourrait éventuellement entraîner une répression du système immunitaire et augmenter la susceptibilité à l'infection, y compris les infections opportunistes, les infections fatales et la septicémie. En cas de dyscrasies sanguine (p. ex. neutropénie avec numération absolue des neutrophiles $< 1,5 \times 10^3/\text{micro L}$ ou anémie), il peut être approprié d'interrompre ou de cesser de MAR-MYCOPHENOLIC ACID (voir 7 avertissements et précautions, [Hématologie](#) et [8.2 Effets indésirables des essais cliniques](#)).

Les signes et symptômes possibles d'une surdose aiguë pourraient comprendre les phénomènes suivants: anomalies hématologiques telles que la leucopénie et la neutropénie, et symptômes gastro-intestinaux comme les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées et les vomissements, et la dyspepsie. Des mesures générales de soutien et un traitement symptomatique doivent être suivis dans tous les cas de surdosage. Bien que la dialyse puisse être utilisée pour éliminer le métabolite inactif MPAG, on ne s'attendrait pas à ce qu'elle élimine des quantités significatives sur le plan clinique de la fraction active MPA en raison de la liaison protéique plasmatique de 98% de MPA. En interférant avec la circulation entérohépatique de MPA, le charbon actif ou les séquestrants d'acide biliaire, tels que le cholestyramine, peut réduire l'exposition systémique de MPA.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, Concentrations, Composition et Conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés à libération prolongée/ 180 mg et 360 mg	Dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone (K-30) et amidon. L'enrobage entérique du comprimé est composé de phtalate d'hypromellose, d'oxyde de fer jaune, et d'indigotine (comprimés de 180 mg) ou d'oxyde de fer rouge (comprimés de 360 mg), et de dioxyde de titane. Les composants non volatils du pelliculage et de l'encre d'impression sont l'oxyde ferrosoferrique, l'hypromellose, le polyéthylène glycol, le propylène glycol et la gomme-laque.

MAR-MYCOPHENOLIC ACID (sodium de mycophénolate) Comprimés à Libération Retardée sont disponibles dans les forces suivantes qui sont équivalents à l'acide mycophénolique 180 mg et 360 mg:

180 mg: Comprimé rond à enrobage entérique, de couleur vert citron, à bords biseautés et portant l'inscription « HP 544 » d'un côté et simple de l'autre, contenant 180 mg d'acide mycophénolique sous forme de mycophénolate de sodium. Fourni en dose unitaire de 10 comprimés / plaquette alvéolée; 12 paquets / carton.

360 mg: Comprimé ovoïde à enrobage entérique, de couleur rouge orangé pâle, portant l'inscription « HP 545 » d'un côté et simple de l'autre, contenant 360 mg d'acide mycophénolique sous forme de mycophénolate de sodium. Fourni en dose unitaire de 10 comprimés / plaquette alvéolée; 12 paquets / carton.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Générales

Les patients recevant des MAR-MYCOPHENOLIC ACID doivent être instruits de signaler immédiatement toute évidence d'infection, ecchymoses inattendues, saignements, ou toute autre manifestation de la suppression de la moelle osseuse.

Les patients ne doivent pas donner de sang pendant la thérapie ou pendant au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate. Les hommes ne doivent pas donner de sperme pendant le traitement ou pendant 90 jours après l'arrêt de mycophénolate.

Carcinogénèse et Mutagenèse

Les patients recevant des schémas immunosuppresseurs impliquant des combinaisons de médicaments, y compris les MAR-MYCOPHENOLIC ACID, dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur sont à un risque accru de développer des lymphomes et d'autres tumeurs malignes, en particulier de la peau. Le risque semble être lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un agent spécifique. Comme Conseil général pour minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et à la lumière UV devrait être limitée en portant des vêtements de protection et en utilisant un écran solaire avec un facteur de protection élevé.

Système endocrinien et métabolisme

En théorie, parce que MAR-ACIDE MYCOPHÉNOLIQUE est un inhibiteur de l'IMPDH, il doit être

évitée chez les patients souffrant d'un déficit congénital rare en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT), tel que le syndrome de Lesch-Nyhan ou de Kelley-Seegmiller.

Gastro-intestinaux

Parce que les dérivés de l'acide mycophénolique ont été associés à une augmentation de l'incidence des effets indésirables du système digestif, y compris les cas peu fréquents d'ulcération du tractus gastro-intestinal, d'hémorragie et de perforation, la MAR-MYCOPHENOLIC ACID doit être administrée avec prudence chez les patients souffrant d'une maladie du système digestif actif grave. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont courants chez les patients recevant un traitement MPA.

Des saignements gastro-intestinaux (nécessitant une hospitalisation), une ulcération du tractus gastro-intestinal et une perforation ont rarement été signalés chez des patients greffés rénaux de Novo ou des patients d'entretien traités avec du à l'acide mycophénolique pendant les essais cliniques. La plupart des patients recevant du comprimés à l'acide mycophénolique recevaient également d'autres médicaments connus pour être associés à ces complications. Les patients souffrant d'ulcère gastro-duodéal actif ont été exclus de l'inscription à des études avec du comprimés entériques à l'acide mycophénolique.

Hématologiques

Des cas de aplasie de globules rouges purs (érythroblastopénie) ont été signalés chez des patients traités par l'acide mycophénolique ou mycophénolate mofétil (MMF) en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)). Le mécanisme de à l'acide mycophénolique ou de érythroblastopénie induite par le MMF est inconnu; la contribution relative d'autres immunosuppresseurs et de leurs combinaisons dans un régime immunosuppresseur est également inconnue. Dans certains cas, on a trouvé que la érythroblastopénie était réversible avec la réduction de la dose ou la cessation du traitement par comprimés entériques à l'acide mycophénolique. Chez les greffés, cependant, une immunosuppression réduite peut mettre le greffon en péril. Les modifications apportées au traitement MAR-MYCOPHENOLIC ACID ne devraient être effectuées que sous la surveillance appropriée chez les greffés afin de minimiser le risque de rejet du greffon.

Les patients recevant des MAR-MYCOPHENOLIC ACID doivent être surveillés pour les dyscrasies sanguines (par exemple, neutropénie ou anémie) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - surveillance et tests de laboratoire). Le développement de la neutropénie peut être lié au MAR-MYCOPHENOLIC ACID lui-même, aux médicaments concomitants, aux infections virales ou à une combinaison de ces événements. En cas de dyscrasies sanguine (p. ex. neutropénie avec un nombre absolu de neutrophiles [ANC < $1,5 \times 10^3$ /mcL] ou anémie), le dosage avec le MAR-MYCOPHENOLIC ACID devrait être interrompu ou la dose réduite, les tests diagnostiques appropriés effectués et le patient géré de façon appropriée (voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatique / biliaire / pancréatique

Compte tenu de la réduction significative de l'ASC du MPA par la cholestyramine, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de MAR-MYCOPHENOLIC ACID et de médicaments qui interfèrent avec la recirculation entéro-hépatique, en raison du risque de réduction de l'efficacité de MAR-MYCOPHENOLIC ACID.

Immun

Une suppression trop élevée du système immunitaire peut également augmenter la susceptibilité aux infections, y compris les infections opportunistes, les infections mortelles et la septicémie.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), parfois mortels, ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate sodique et mofétilmycophénolate (MMF) qui se métabolisent tous deux en la même forme active d'acide mycophénolique (AMP) dans le corps. L'hémi-parésie, l'apathie, la confusion, les déficiences cognitives et l'ataxie étaient les caractéristiques cliniques les plus fréquemment observées. Les cas rapportés comprenaient généralement des facteurs de risque de LMP, incluant traitement par immunosuppresseurs et altération des fonctions immunitaires. Chez les patients immunodéprimés, les médecins doivent envisager la LMP dans le diagnostic différentiel chez les

patients qui rapportent des symptômes neurologiques et une consultation avec un neurologue doit être envisagée si elle est cliniquement indiquée. La néphropathie associée aux polyomavirus (PVAN), en particulier due à une infection par le virus BK (néphropathie associée au virus BK [BKVAN]), doit être incluse dans le diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés présentant une détérioration de la fonction rénale (voir 8.5 Effets indésirables post-commercialisation). Il faut envisager de réduire l'intensité de l'immunosuppression chez les patients qui développent une LMP ou une PVAN. Chez les patients transplantés, les médecins doivent également prendre en compte le risque que la réduction de l'immunosuppression représente au greffon.

La PVAN et la BKVAN sont associées à des résultats graves, menant parfois à la perte du greffon rénal (voir 8.5 Effets indésirables post-commercialisation). La surveillance des patients peut aider à détecter les patients à risque de néphropathie associée au polyomavirus ou au virus BK.

Des cas de réactivation d'hépatite B (VHB) ou d'hépatite C (VHC) ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, y compris les dérivés de l'acide mycophénolique (AMP), le mycophénolate sodique et le MMF. La surveillance des patients infectés pour déceler des signes cliniques et de laboratoire de réactivation du VHB ou VHC est recommandée.

Surveillance et tests de laboratoire

Le nombre complet de sang doit être effectué chaque semaine au cours du premier mois, deux fois par mois pour le deuxième et le troisième mois de traitement, puis mensuellement pendant la première année. Si la neutropénie se développe ($ANC < 1,3 \times 10^3 /mL$) le dosage avec le MAR-MYCOPHENOLIC ACID devrait être interrompu ou la dose réduite, les tests appropriés effectués, et le patient géré en conséquence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Rénale

Les sujets souffrant d'une déficience rénale chronique sévère ($GFR < 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) peuvent présenter une MPAG plasmatique plus élevée AUCs par rapport aux sujets présentant un degré moindre d'insuffisance rénale ou des volontaires sains normaux. Aucune donnée n'est disponible sur la sécurité de l'exposition à long terme à ces niveaux de MPAG.

Dans l'étude de Novo, 18,3% des patients traités au l'acide mycophénolique contre 16,7% dans le groupe MMF ont connu une fonction de greffe différée (DGF). Les patients atteints de DGF ont connu une incidence plus élevée de certains événements indésirables tels que l'anémie, la leucopénie et la hyperkaliémie que les patients sans dgf, mais ces événements chez les patients DGF n'étaient pas plus fréquents chez les patients recevant du l'acide mycophénolique que le MMF. Aucun ajustement de dose n'est recommandé pour ces patients; Cependant, ces patients doivent être soigneusement observés (voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Santé reproductive : Potentiel de reproduction des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Le mycophénolate sodique n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles à des doses orales allant jusqu'à 40 mg/kg/jour. L'exposition systémique à cette dose représente environ 9 fois l'exposition clinique à la dose clinique testée de 1,44 g/jour de mycophénolate sodique. Aucun effet sur la fertilité féminine n'a été observé jusqu'à une dose de 20 mg/kg/jour, dose à laquelle une toxicité maternelle et une embryotoxicité ont déjà été observées et entraînant une exposition similaire à celle observée à la dose clinique maximale recommandée.

- **La contraception**

Avant le début du traitement, les patients féminins et masculins du potentiel reproductif doivent être sensibilisés au risque accru de perte de grossesse et de malformations congénitales et doivent être conseillés concernant la prévention de la grossesse et la planification. Les femmes du potentiel porteur d'enfant devraient utiliser deux formes fiables de contraception simultanément, y compris au

moins une méthode très efficace, avant de commencer la thérapie MAR-MYCOPHENOLIC ACID, pendant le traitement, et Pendant six semaines après l'arrêt du traitement, à moins que l'abstinence est la méthode de contraception choisie.

Avant de commencer le traitement par MAR-MYCOPHENOLIC ACID, les patientes ayant un potentiel de procréation doivent avoir deux tests de grossesse négatifs de sérum ou d'urine avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL; le deuxième essai, si possible, devrait être effectué 8-10 jours après le premier et immédiatement avant de commencer MAR-MYCOPHENOLIC ACID. Des tests de grossesse répétés doivent être effectués lors des visites de suivi de routine. Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec le patient. Les patients devraient être instruits de consulter leur médecin immédiatement si la grossesse se produit.

Il est recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement. L'utilisation du préservatif s'applique à la fois aux hommes compétents et aux hommes vasectomisés, car les risques associés au transfert du liquide séminal s'appliquent également aux hommes qui ont subi une vasectomie. En outre, il est recommandé aux partenaires féminins des patientes d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant un total de 90 jours après la dernière dose de MAR-MYCOPHENOLIC ACID. (voir [9.4 Interactions médicamenteuses](#)). Si la grossesse se produit pendant le traitement, le médecin et le patient doivent discuter de l'opportunité de poursuivre la grossesse.

Sensibilité / résistance

Vaccins : Pendant le traitement par MAR-MYCOPHENOLIC ACID, les patients doivent être informés que pendant le traitement par l'AMP, les vaccins peuvent être moins efficaces et l'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée. Le vaccin contre la grippe peut être bénéfique. Les prescripteurs doivent se référer aux lignes directrices nationales relatives au vaccin contre la grippe.

7.1 Populations spéciales

7.1.1 Femmes enceintes

MAR-MYCOPHENOLIC ACID est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes de potentiel de procréation n'utilisant pas des méthodes contraceptives très efficaces. MAR-MYCOPHENOLIC ACID ne devrait pas être initié chez les femmes de potentiel de procréation sans fournir un résultat d'essai de grossesse pour exclure l'utilisation involontaire pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8.5 Réactions indésirables au médicament après la commercialisation). MAR-MYCOPHENOLIC ACID est un puissant tératogène et mutagène. L'avortement spontané (taux de 45-49% par rapport à un taux déclaré entre 12 et 33% chez les greffés d'organes solides traités avec d'autres immunosuppresseurs) et les malformations congénitales (taux estimatif de 23-27%) ont été signalés après mycophénolate mofétil (MMF) exposition pendant la grossesse. Pour la comparaison, le risque de malformations est estimé à environ 2% des naissances vivantes dans l'ensemble de la population et à environ 4 à 5% chez les patients greffés d'organes solides traités avec des immunosuppresseurs autres que mycophénolate mofétil (voir 8.5 Réactions indésirables au médicament après la commercialisation).

Les études sur les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE : Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Femmes allaitantes

MAR-MYCOPHENOLIC ACID est contre-indiqué pendant l'allaitement en raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons en soins infirmiers (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Des études chez des rats ont montré que le mycophénolate mofétil est excrété dans le lait. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel.

7.1.3 Pédiatrie

voir 1.1 Pédiatrie.

7.1.4 Gériatrie

voir 1.2 Gériatrie.

8 LES EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables les plus courants ($\geq 25\%$) provenant des données d'essais cliniques de patients greffés de Novo rénale traités avec du l'acide mycophénolique comprennent la constipation, la nausée et l'infection des voies urinaires. Les données d'essai clinique des patients d'entretien traités avec du l'acide mycophénolique montrent que la nausée, la diarrhée et la rhinopharyngite ont été les réactions indésirables les plus fréquemment observées ($\geq 15\%$). Les infections mortelles ont rarement été observées chez les patients recevant du l'acide mycophénolique (0,5%) dans des essais cliniques contrôlés.

8.2 Essais cliniques réactions indésirables des médicaments

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques pourraient ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour l'identification des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'incidence des effets indésirables pour le comprimés entériques à l'acide mycophénolique a été déterminée dans des essais randomisés, comparatifs, contrôlés à double insu et à double aveugle, dans la prévention du rejet aigu chez les patients de novo et de l'entretien des greffes de rein.

Les effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ des patients recevant du l'acide mycophénolique ou du MMF dans l'étude rénale de 12 mois de novo et de maintenance, lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec la cyclosporine, sont énumérés au tableau 2. Les taux d'effets indésirables étaient semblables entre le l'acide mycophénolique et le MMF chez les patients de novo et d'entretien.

Tableau 2: Effets indésirables (%) dans les études rénales contrôlées de novo et de maintenance rapportées chez $\geq 10\%$ des patients

	de novo Étude rénale		Entretien étude rénale	
	l'acide mycophénolique 1,44 g/jour (n=213)	MMF 2 g/jour (n=210)	à l'acide mycophénolique 1,44 g/jour (n=159)	MMF 2 g/jour (n=163)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Anémie	21,6	21,9	-	-
Leucopénie	19,2	20,5	-	-
Troubles du système gastro-intestinal				
Constipation	38	39,5	-	-
La nausée	29,1	27,1	24,5	19
La diarrhée	23,5	24,8	21,4	24,5
Vomissement	23	20	15,1	12,9
Dyspepsie	22,5	19	13,8	14,7
Douleur abdominale supérieure	14,1	14,3	-	-

Troubles généraux et administratifs du site				
Cédème	16,9	17,6	-	-
Oedème membre inférieur	15,5	17,1	-	-
Oedème périphérique	-	-	10,7	12,3
Pyrexie	12,7	18,6	-	-
Douleur	13,6	8,6	-	-
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	29,1	33,3	10,1	11,7
CMV infection	20,2	18,1		
Rhinopharyngite	-	-	16,4	19,6
Infection des voies respiratoires supérieures	-	-	12,6	9,8
les etudes				
Augmentation de la créatinine sanguine	14,6	10	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypocalcémie	11,3	15,2	-	-
Hyperuricémie	12,7	13,3	-	-
Hyperlipidémie	12,2	9,5	-	-
Hypokaliémie	12,7	9	-	-
Hypophosphatémie	10,8	8,6	-	-
Musculo-squelettique, tissu conjonctif et désordre osseux				
Mal au dos	11,7	6,2	-	-
Mal au dos	-	-	13,8	9,8
Trouble du système nerveux				
Insomnie	23,5	23,8	-	-
Tremblement	11,7	14,3	-	-
Mal de tête	13,1	11	17,6	16,6
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
La toux	-	-	11,3	8
Procédure chirurgicale et médicale				
Douleur postopératoire	23,9	18,6	-	-
Troubles vasculaires				
Hypertension	18,3	18,1	-	-

Le tableau 3 résume l'incidence des infections opportunistes chez les patients greffés de novo et d'entretien, qui étaient semblables dans les deux groupes de traitement.

Tableau 3: Infections virales et fongiques (%) Rapporté plus de 0-12 mois

	de novo Étude rénale		Entretien Étude rénale	
	l'acide mycophénolique 1,44 g/jour (n = 213)	MMF 2 g/jour (n = 210)	l'acide mycophénolique 1,44 g/ jour (n = 159)	MMF 2 g/jour (n = 163)
	(%)	(%)	(%)	(%)
Tout cytomégalovirus	21,6	20,5	1,9	1,8
- Maladie de cytomégalovirus	4,7	4,3	0	0,6
Herpès simplex	8	6,2	1,3	2,5

Herpès zoster	4,7	3,8	1,9	3,1
Toute infection fongique	10,8	11,9	2,5	1,8
- Candida NOS	5,6	6,2	0	1,8
- Candida albicans	2,3	3,8	0,6	0

L'administration à long terme de l'acide mycophénolique (jusqu'à 30 mois d'exposition) n'a pas montré de changements inattendus dans la configuration des événements indésirables, y compris les infections et les tumeurs malignes.

Les effets indésirables suivants ont été signalés entre 3% et l'incidence de <10% chez les patients de novo et d'entretien traités avec du l'acide mycophénolique en combinaison avec la cyclosporine et les corticostéroïdes sont énumérés au tableau 4.

Tableau 4: Effets indésirables signalés dans 3% à <10% des patients traités avec du l'acide mycophénolique en combinaison avec la cyclosporine et les corticosteroids

	<i>de novo</i> Étude rénale	Entretien étude rénale
Troubles sanguins et lymphatiques	Lymphocele, thrombocytopénie	Leucopénie, anémie
Troubles cardiaques	Tachycardie	-
Trouble oculaire	Vision floue	-
Troubles endocriniens	Cushingoïde, hirsutisme	-
Troubles gastro-intestinaux	Flatulence, distension abdominale, maux de gorge, douleurs abdominales inférieures, douleurs abdominales, hyperplasie gingivale, selles lâches	Douleurs abdominales, constipation, reflux gastro-œsophagien, selles lâches, flatulence, douleur abdominale supérieure
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Fatigue, œdème périphérique, douleurs thoraciques	Fatigue, pyrexie, œdème, douleurs thoraciques
Infections et infestations	Rhinopharyngite, herpès simplex, infection des voies respiratoires supérieures, candidose buccale, herpès zoster, sinusite, infection des plaies, infection d'implant, pneumonie	Grippe, sinusite
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	Toxicité pour les médicaments	Douleur post-procédurale
Etudes	Diminution de l'hémoglobine, la pression artérielle a augmenté, les tests de fonction hépatique anormal	Augmentation de la créatinine sanguine, augmentation du poids
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie, diabète sucré, hyperphosphatémie, déshydratation, surcharge de fluide, hyperglycémie, hypercalcémie	Déshydratation, hypokaliémie, Hypercholestérolémie
Troubles musculo-squelettiques et conjonctifs	Arthralgie, douleurs dans les membres, crampes musculaires, courbatures	Douleurs dans les membres, douleurs au dos, crampes musculaires, gonflement périphérique, courbatures
Troubles du système nerveux	Étourdissements (à l'exclusion des vertiges)	Vertiges
Troubles psychiatriques	Anxiété	Insomnie, dépression

Troubles rénaux et urinaires	Nécrose tubulaire rénale, déficience rénale, dysurie, hématurie, hydronéphrose, spasme de la vessie, rétention urinaire	-
Respiratoires, thoraciques et troubles médiastinaux	Toux, dyspnée, dyspnée d'effort	Dyspnée, douleur pharyngolaryngéal, congestion des sinus
La peau et le désordre tissulaire sous-cutané	Acné, prurit	Éruption cutanée, contusion
Interventions chirurgicales et médicales	Complications de la chirurgie de greffe, complications post opératoires, complication post opératoire des plaies	-
Troubles vasculaires	L'hypertension aggravée, Hypotension	Hypertension

Les infections opportunistes suivantes se sont produites rarement dans les essais contrôlés ci-dessus: *Aspergillus* et *Cryptococcus*.

L'incidence des tumeurs malignes et du lymphome est compatible avec celle rapportée dans la littérature pour cette population de patients. Lymphome développé chez 2 patients de Novo (0,9%), (un diagnostiqué 9 jours après l'initiation du traitement) et chez 2 patients d'entretien (1,3%) (l'un était lié au SIDA), recevant du l'acide mycophénolique avec d'autres immunosuppresseurs dans les essais cliniques contrôlés de 12 mois. Le carcinome cutané sans mélanome a été observé chez des patients de 0,9% de novo et de 1,8%. D'autres types de malignité se sont produits chez 0,5% de novo et 0,6% de patients d'entretien.

Événements indésirables associés à MPA

Les effets indésirables suivants ont généralement été associées à l'AMP (y compris le MMF):

Gastro-intestinaux: Colite (parfois causée par le CMV), pancréatite, oesophagite, perforation intestinale, hémorragie gastro-intestinale, ulcères gastriques, ulcères duodénaux et iléus.

Respiratoire: Bien qu'ils ne soient pas signalés avec du sodium de mycophénolate, les troubles pulmonaires interstitiels, y compris la fibrose pulmonaire fatale, ont été signalés rarement avec la MPA administrée comme MMF et devraient être considérés dans le diagnostic différentiel des symptômes pulmonaires variant de la dyspnée à l'insuffisance respiratoire chez les patients post-greffe recevant des dérivés MP

Infections et infestation: Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), parfois fatal, ont été signalés chez des patients traités avec du sodium de mycophénolate (l'acide mycophénolique) et mycophénolate mofétil (MMF). (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Immun](#)).

La néphropathie associée à la Polyomavirus (PVAN), surtout due à l'infection par le virus BK, est attribuée aux composés de l'acide mycophénolique (y compris les l'acide mycophénolique) en tant qu'effet de classe (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Immun](#)).

Troubles du sang et du système lymphatique: Agranulocytose, neutropénie, pancytopenie. Des cas de aplasie de globules rouges purs (érythroblastopénie) ont été signalés chez des patients traités avec des composés d'acide mycophénolique (y compris les comprimés entériques à l'acide mycophénolique) en association avec d'autres agents immunosuppresseurs (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

8.5 Réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Les données postcommercialisation des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil (MMF) indiquent que l'utilisation de MPA pendant la grossesse est associée à un risque accru de troubles congénitaux et de perte de grossesse du premier trimestre.

Troubles congénitaux:

Des malformations congénitales, y compris des malformations multiples, ont été signalées postcommercialisation chez des enfants de patients exposés à la MPA en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs pendant la grossesse.

Les malformations suivantes ont été les plus fréquemment signalées:

- Malformations faciales telles que fente labiale, fente palatine, micrognathie et hypertélorisme des orbites;
- Anomalies de l'oreille (p. ex., anormalement formées ou absentes de l'oreille externe/moyenne) et des yeux (p. ex. colobome, microphthalmos);
- Les malformations des doigts (p. ex. polydactylie, syndactylie, brachydactylie);
- Anomalies cardiaques telles que les anomalies auriculaires et ventriculaires;
- Malformations oesophagien (p. ex. atrésie oesophagien);
- Malformations du système nerveux (comme le spina bifida).

Dans la littérature médicale, des malformations chez les enfants des grossesses exposées par MPA ont été signalées dans 23 à 27% des naissances vivantes. Pour la comparaison, le risque de malformations est estimé à environ 2% des naissances vivantes dans l'ensemble de la population et à environ 4 à 5% chez les patients greffés d'organes solides traités avec des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate.

Grossesse, puerpéralité et conditions périnatales:

Des cas d'avortement spontané ont été signalés chez des patients exposés à la MPA, principalement au cours du premier trimestre. Dans la littérature médicale, le risque a été signalé à 45 à 49% après l'exposition à la MPA, comparativement à un taux déclaré entre 12 et 33% chez les patients greffés d'organes solides traités avec d'autres immunosuppresseurs.

Troubles cutanés et tissulaires sous-cutanés:

Les éruptions cutanées ont été identifiées comme une réaction indésirable de la part des essais cliniques post-approbation, de la surveillance post-commercialisation et des rapports spontanés.

Troubles généraux et conditions au site d'administration : syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse des purines de novo

Troubles du système immunitaire:

Hypogammaglobulinémie:

On a signalé des hypogammaglobulinémie chez des patients adultes traités par mycophénolate mofétil ou de l'acide mycophénolique en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs. Il faut envisager, chez les patients qui développent des infections récurrentes, d'avoir leurs immunoglobulines sériques mesurées et surveillées au besoin.

Troubles musculo-squelettiques et conjonctifs: asthénie

Troubles respiratoires :

Bronchectasie:

Chez les patients greffés traités au l'acide mycophénolique comprimés à libération retardée en

association avec d'autres immunosuppresseurs, des cas de bronchectasie ont été signalés. Des considérations devraient être données, chez les patients développant les symptômes pulmonaires persistants tels que la toux, la dyspnée ou les infections respiratoires récurrentes, pour étudier plus loin pour déterminer certainement si elles présentent bronchectasie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les comprimés d'acide mycophénolique ont été administrés en combinaison avec les agents suivants lors d'essais cliniques : immunoglobuline antilymphocytaire/thymocytaire, Simulect® (basiliximab), daclizumab, muromonab, ciclosporine, Prograf* (tacrolimus) et corticostéroïdes. L'efficacité et la sécurité liées à l'utilisation des comprimés d'acide mycophénolique à enrobage entérique avec des agents immunosuppresseurs n'ont pas été étudiées.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5: Interactions médicament-médicament établies ou prévues

Drogue	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antiacides/antiacides avec magnésium et hydroxydes d'aluminium	Dose unique de l'acide mycophénolique administrée à 12 patients de greffe rénale stable seul et en combinaison avec Maalox* (30 ml).	L'absorption d'une dose unique de l'acide mycophénolique comprimés à libération retardée est diminuée lorsqu'elle est administrée en association avec Maalox* (30 ml). La Cmax et l'ASC (0-T) pour MPA étaient respectivement de 25% et 37% plus faibles que lorsque le l'acide mycophénolique comprimés à libération retardée était administré seul.	Le magnésium-aluminium contenant des antiacides peut être utilisé par intermittence (plusieurs doses/semaine) pour le traitement de la dyspepsie occasionnelle. Cependant, l'utilisation quotidienne chronique de magnésium-aluminium contenant des antiacides avec MAR-MYCOPHENOLIC ACID n'est pas recommandée en raison de la possibilité d'une exposition de MPA diminuée.
Antibiotiques éliminant les bactéries productrices de β glucuronidase dans l'intestin (p. ex. les aminosides, les céphalosporine, les fluoroquinolone et les classes de pénicilline des antibiotiques)	Cellcept*	On postule que ces types d'antibiotiques interfèrent avec la recirculation des entérohépatique MPAG/MPA, ce qui conduit à une exposition systémique réduite de MPA	La pertinence clinique n'est pas claire
Cyclosporine	Patients greffés rénaux stables.	La pharmacocinétique de la cyclosporine n'a pas été affectée par le dosage du l'acide mycophénolique à l'état stationnaire.	--

Drogue	Référence	Effet	Commentaire clinique
Aciclovir	CellCept* Les renseignements posologiques.	Des concentrations plasmatiques plus élevées de MPAG (acide mycophénolique glucuronide) et d'aciclovir peuvent se produire en présence d'une déficience rénale.	Le potentiel existe pour ces deux médicaments à la concurrence pour la sécrétion tubulaire, entraînant une nouvelle augmentation de la concentration de MPAG et de l'aciclovir. Dans cette situation, les patients doivent être soigneusement suivis.
Gancyclovir	CellCept* Les renseignements posologiques.	La pharmacocinétique de MPA et MPAG n'est pas affectée par l'ajout de Gancyclovir. La clairance de Gancyclovir est inchangée dans le cadre de l'exposition thérapeutique à MPA.	Chez les patients présentant une insuffisance rénale chez qui les MAR-MYCOPHENOLIC ACID enrobage entérique et Gancyclovir sont coadministrés, les recommandations posologiques pour le Gancyclovir doivent être observées et les patients doivent être surveillés soigneusement.
Tacrolimus/ Neoral®	Étude transversale calcineurine dans les patients de greffe rénale stable	L'ASC moyenne de MPA était 19% plus élevée et Cmax environ 20% plus faible. La MPAG moyenne des AUC et de la Cmax était d'environ 30% plus faible sur le traitement au tacrolimus que dans le traitement Neoral®	--
Azathioprine/ mycophénolate mofétil	CellCept* Les renseignements posologiques.	Inhibition du métabolisme des purines.	Étant donné que la azathioprine et la mycophénolate mofétil inhibent le métabolisme des purines, il est recommandé que MAR-MYCOPHENOLIC ACID ne soit pas administré en concomitance avec azathioprine ou mycophénolate mofétil.

Drogue	Référence	Effet	Commentaire clinique
La cholestyramine et les médicaments qui lient les acides biliaries	CellCept* Les renseignements posologiques.	L'administration concomitante de Cholestyramine conduit à une réduction de l'ASC de MPA	La prudence devrait être utilisée lors de la coadministration des médicaments ou des thérapies qui peuvent lier les acides biliaries, par exemple séquestre d'acide biliaire ou de charbon actif par voie orale, en raison de la possibilité de réduire l'efficacité de MAR-MYCOPHENOLIC ACID.
Contraceptifs oraux	CellCept* Les renseignements posologiques.	Aucun	Bien que non mesuré dans un essai clinique, étant donné le métabolisme différent de l'acide mycophénolique et des contraceptifs oraux, aucune interaction médicamenteuse entre ces deux classes de médicament n'est attendue, cependant, étant donné que l'effet à long terme de l'acide mycophénolique dosage sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'est pas connue, il est possible que l'efficacité des contraceptifs oraux peut être affectée négativement
Inhibiteurs de la pompe à protons	Rapport d'expert clincal	Chez les volontaires sains, aucun changement dans la pharmacocinétique de la MPA n'a été observé suite à l'administration concomitante de d'acide mycophénolique et de Pantoprazole	

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

9.5 Interactions entre les médicaments et les aliments

Par rapport à l'état de jeûne, l'administration de l'acide mycophénolique 720 mg avec un repas riche en graisses (55g de matières grasses, 1000 calories) n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique (AUC) de MPA. Cependant, il y a eu une diminution de 33% de la concentration maximale (Cmax) de MPA, des

retards importants dans l'absorption de MPA (T_{max} retardée jusqu'à 20 heures) ont été observés. Pour éviter des variations dans l'absorption de MPA entre les doses, MAR-MYCOPHENOLIC ACID doit être prise sur un estomac vide (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes n'a été établie.

9.7 Interactions médicamenteuses avec les essais en laboratoire

On n'a pas établi si ce produit a un effet sur les résultats des examens de laboratoires

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

MAR-MYCOPHENOLIC ACID (sodium de mycophénolate) Les comprimés à enrobage entérique, fournissent la fraction active, l'acide mycophénolique (MPA). Le MPA est un inhibiteur puissant, sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), et inhibe donc la voie de novo de la synthèse des nucléotides guanosine sans incorporation à l'ADN. Parce que les lymphocytes T et B dépendent de façon critique de leur prolifération lors de la synthèse de novo de purines, alors que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies de récupération, le MPA a un puissant effet cytostatique sur les lymphocytes. Ainsi, le mode d'action est complémentaire aux inhibiteurs de la calcineurine qui interfèrent avec la transcription des cytokines et les lymphocytes T au repos.

On a montré que le sodium de mycophénolate empêchait la présence d'un rejet aigu dans les modèles de allotransplantation des reins, de allotransplantation cardiaque et de xénotransplantation cardiaque associée ou non à d'autres traitements immunosuppresseurs. Le sodium de mycophénolate inhibe également la prolifération des artériopathie dans les modèles expérimentaux de allogreffes aortique chez les rats ainsi que dans la production d'anticorps chez les souris.

10.2 Pharmacodynamie

Non disponible au moment de la présente autorisation.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6: Paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm SD) pour la MPA après administration par voie orale de l'acide mycophénolique aux patients greffés rénaux sur l'immunosuppression à base de cyclosporine

Patient d'étude	Dosage de comprimés entériques à l'acide mycophénolique	N	Dose (mg)	T _{max} * (hr)	C _{max} (ug/ml)	AUC 0-12hr (ug*hr/ml)
Adulte	Seul	24	720	2(0,8 - 8)	26,1 \pm 12,0	66,5 \pm 22,6**
Pédiatrique ***	Seul	10	450/m ²	2,5(1,5 - 24)	36,3 \pm 20,9	74,3 \pm 22,5**
Adulte	Multiple x 6 jours, BID	10	720	2(1,5 – 3,0)	37,0 \pm 13,3	67,9 \pm 20,3
Adulte	Multiple x 28 jours, BID	36	720	2,5(1,5 - 8)	31,2 \pm 18,1	71,2 \pm 26,3
Adulte	Chronique, dose multiple, BID					
	2 semaines 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	Chronique, dose multiple, BID	18	720	1,5(0 - 6)	18,9 \pm 7,9	57,4 \pm 15,0

* médiane (fourchette), ** AUC0-8, *** tranche d'âge de 5 à 16 ans

Les paramètres pharmacocinétiques c après l'administration de l'acide mycophénolique chez des transplantés rénaux traités par immunosuppression à base de cyclosporine sont présentés au tableau 6. Dose unique La pharmacocinétique du l'acide mycophénolique prédite une pharmacocinétique à doses multiples. Cependant, au début de la période post transplantation, l'ASC et la Cmax moyennes de MPA étaient d'environ la moitié de celles mesurées six mois après la greffe.

Après un dosage presque équimolaires de sodium de mycophénolate (720 mg BID) et de MMF (1000 mg BID) dans les deux essais croisés à dose unique et multiple, l'exposition systémique moyenne de MPA était semblable.

Absorption

Des études in vitro ont démontré que le comprimé enrobé de l'acide mycophénolique ne libère pas de MPA dans des conditions acides (pH 5) comme dans l'estomac, mais qu'il est très soluble dans des conditions de pH neutre comme dans l'intestin. À la suite de l'administration orale de l'acide mycophénolique sans nourriture, conformément à sa formulation enrobée, le temps médian à la concentration maximale (Tmax) de MPA était de 1,5 à 2,5 heures (fourchette: 1,5 à 8 heures), comparativement à 1 heure (fourchette: 0,5 à 3 heures) pour mycophénolate mofétil (MMF). Chez les patients greffés rénaux stables sur l'immunosuppression basée sur la cyclosporine, l'absorption gastro-intestinale de MPA était de 93% et la biodisponibilité absolue 71%. La pharmacocinétique de l'acide mycophénolique est proportionnelle à la dose par rapport à la gamme de doses de 180 à 2160 mg.

Effet de l'alimentation: Par rapport à l'état de jeûne, l'administration de l'acide mycophénolique 720 mg avec un repas riche en graisses (55g gras, 1000 calories) n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique (AUC) de MPA. Cependant, il y a eu une diminution de 33% de la concentration maximale (Cmax) de MPA, des retards importants dans l'absorption de MPA (Tmax retardée jusqu'à 20 heures) ont été observés. Pour éviter des variations dans l'absorption de MPA entre les doses, le l'acide mycophénolique doit être pris sur un estomac vide (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre pour la MPA est de 54,3 (\pm 25,2) L. MPA est fortement protéine liée à l'albumine, > 98%. La liaison protéique de l'acide mycophénolique glucuronide (MPAG) est de 82%. La concentration de MPA libre peut augmenter dans des conditions de liaison protéique diminuée (urémie, insuffisance hépatique et hypoalbuminémie). Cela peut mettre les patients à un risque accru d'effets indésirables liés à MPA.

Métabolisme:

La demi-vie de MPA est de 11,7 (\pm 3,2) heures et la clairance est de 8,4 (\pm 1,8) L/hr. MPA est métabolisée principalement par glucuronyl transférase à la glucuronide phénolique de MPA, mycophénolique acid glucuronide (MPAG). MPAG est le principal métabolite de MPA et ne manifeste pas d'activité pharmacologique. Dans les cas de greffes rénales stables sur l'immunosuppression à base de cyclosporine, environ 28% de la dose orale de l'acide mycophénolique est converti en MPAG par le métabolisme pré-systémique. La demi-vie de MPAG est plus longue que la MPA, approximativement 15,7 (\pm 3,9) heures et son dégagement est 0,45 (\pm 0,15) L/hr.

Élimination

La majorité de MPA (> 60% de la dose) est éliminée dans l'urine principalement comme MPAG et < 3% comme MPA. MPAG sécrétée dans la bile est disponible pour la déconjugaison par la flore intestinale. La MPA résultant de cette déconjugaison peut alors être réabsorbée. Environ 6-8 heures après le dosage du comprimés entériques à l'acide mycophénolique, un deuxième pic de concentration de MPA peut être mesuré, ce qui est compatible avec la réabsorption de la MPA déconjugée.

Populations et conditions particulières

- **Pédiatrie:** L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'acide mycophénolique chez les enfants. Des données limitées sont disponibles à une dose de 450 mg/m² de surface corporelle chez les enfants. Les paramètres pharmacocinétiques moyens pour les patients greffés rénaux pédiatriques stables, 5-16 ans, sur la cyclosporine sont indiqués au tableau 5. À la même dose administrée en fonction de la surface corporelle, la C_{max} et l'AUC moyennes respectives de MPA déterminées chez les enfants étaient plus élevées de 33% et 18% que celles déterminées chez les adultes. L'impact clinique de l'augmentation de l'exposition aux MPA n'est pas connu.
- **Gériatrique:** La pharmacocinétique chez les personnes âgées n'a pas été formellement étudiée.
- **Sexe:** Il n'existe aucune différence significative entre les sexes dans la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique.
- **Groupes ethniques:** Après une administration à dose unique de 720 mg de l'acide mycophénolique 18 sujets sains japonais et Caucasiens, l'exposition (AUC inf) pour MPA et MPAG était de 15 et 22% plus faible chez les sujets japonais que chez les caucasiens. Les concentrations maximales (C_{max}) pour les MPAG étaient semblables entre les deux populations, cependant, les sujets japonais avaient une C_{max} de 9,6% plus élevée pour la MPA. Ces résultats ne suggèrent aucune différence cliniquement pertinente.
- **Déficience hépatique:** Dans une seule dose (1g MMF) étude de 18 volontaires avec la cirrhose alcoolique et 6 volontaires sains, les processus glucuronidation de MPA hépatiques semblaient être relativement non affectés par la maladie de parenchyme hépatique quand les paramètres pharmacocinétiques de la santé les volontaires et les patients souffrant de cirrhose alcoolique dans cette étude ont été comparés. Cependant, il convient de noter que, pour des raisons inexplicables, les volontaires sains dans cette étude avaient environ 50% d'AUC inférieurs comparativement à des volontaires sains dans d'autres études, faisant ainsi la comparaison entre les volontaires avec la cirrhose alcoolique et les volontaires de santé difficile. Les effets de la maladie hépatique sur ce processus dépendent probablement de la maladie particulière. La maladie hépatique avec d'autres étiologies peut montrer un effet différent.
- **Déficience rénale:** Aucune étude pharmacocinétique spécifique chez des personnes souffrant d'une déficience rénale n'a été effectuée avec d'acide mycophénolique à enrobage entérique. La pharmacocinétique de MPA a été inchangée sur l'intervalle de la fonction rénale normale à gravement altérée basée sur des études avec mycophénolate mofétil. En revanche, l'exposition MPAG augmentait avec une diminution de la fonction rénale; L'exposition MPAG est approximativement 8 fois plus élevée dans le réglage de anurie. Bien que la dialyse puisse être utilisée pour éliminer le métabolite inactif MPAG, on ne s'attendrait pas à ce qu'elle élimine des quantités significatives sur le plan clinique de la MPA de la fraction active. Ceci est en grande partie dû à la liaison élevée de protéine de plasma de MPA.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver entre 15 ° C et 30 ° C. Protéger de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou coupés.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre: Sodium de mycophénolate

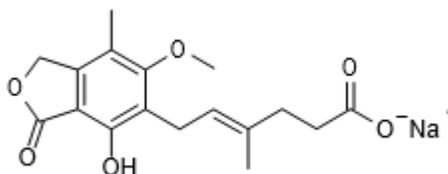
Nom chimique: Sodium (E)-6-(4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-1,3 dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-methylhex-4-enoate

OU

4-Hexenoic acid, 6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy- 7-methyl-3 oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methylmonosidum salt, (E)-;

Formule moléculaire et Masse moléculaire: C₁₇H₁₉O₆ Na; 342,32 g/mol

Formule structurelle:



Propriétés physico-chimiques:

Forme physique: Blanc ou presque blanc, poudre cristalline

Solubilité: Légèrement soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre, très légèrement soluble dans l'heptane. La solubilité approximative du sodium de mycophénolate dans divers solvants est la suivant:

Solvant	Solubilité (mg/ml) à 25°C	Termes de solubilité
Eau	1,008	Légèrement soluble
Éthanol anhydre	1,005	Légèrement soluble
Heptane	0,101	Très légèrement soluble
Méthanol	80	Soluble
Chloroforme	0,040	Pratiquement insoluble
Acétate d'éthyle	0,037	Pratiquement insoluble
Éther di-isopropylique	0,007	Pratiquement insoluble

La solubilité du sodium de mycophénolate dans les milieux aqueux à différents pH est comme sous,

pH de solution aqueuse	Solubilité à 25° C
1,5	2,6 mg/ml
3,0	6,0 mg/ml
4,6	11,2 mg/ml
6,8	82,5 mg/ml
8,0	97,9 mg/ml

Gamme de points de fusion: 183 °C – 190°C.

Isomerism: Forme isomère trans. Lorsqu'on l'expose à la lumière de la kératose pendant une durée plus longue, on observe la formation de l'isomère Z.

Chiralité: Pas présent

Polymorphisme: Forme cristalline M2

pKa: 8,32 and 8,14

Hygroscopicité: Non hygroscopique

14 ESSAIS CLINIQUES

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

L'innocuité et l'efficacité de l'acide mycophénolique (mycophénolate sodique) en combinaison avec la cyclosporine et les corticostéroïdes pour la prévention du rejet d'organes ont été évaluées dans deux essais multicentraux, randomisés et à double insu chez des patients greffés rénaux de novo et d'entretien par rapport à MMF.

14.2 Résultats de l'étude

L'étude de Novo a été menée chez 423 patients greffés rénaux (âgés de 18-75 ans) avec l'objectif de confirmer que les comprimés d'acide mycophénolique et le MMF étaient thérapeutiquement équivalents. Les patients ont été administrés soit en d'acide mycophénolique 1,44 g/jour ou en MMF 2 g/jour dans les 48 heures après la greffe pendant 12 mois en combinaison avec la cyclosporine et les corticostéroïdes. Dans les groupes de d'acide mycophénolique et de MMF, 39,4% et 42,9% respectivement, ont reçu la thérapie d'anticorps comme traitement d'induction. Le principal critère d'efficacité a été l'incidence du rejet aigu, de la perte de greffe, de la mort ou de la perte de la biopsie à 6 mois. L'incidence du rejet aigu éprouvé par biopsie, de la perte de greffe, de la mort ou de la perte de suivi était semblable chez les patients traités au d'acide mycophénolique et au MMF à 6 mois, et satisfaisait aux critères confirmant l'équivalence thérapeutique, avec des résultats similaires observés à 12 mois (tableau 7).

Tableau 7: Efficacité chez les patients greffés rénaux de Novo (pourcentage de patients) à 6 et 12 mois de traitement lorsqu'ils sont administrés en association avec la cyclosporine et les corticostéroïdes

Paramètres	l'acide mycophénolique (N=213) n (%)	MMF (N=210) n (%)	Différence de taux d'événements (l'acide mycophénolique - MMF)	95% CI (l'acide mycophénolique -MMF)
Paramètres d'efficacité primaire au mois 6				
Biopsie-épisode de rejet aigu éprouvé, perte de greffe, décès ou perte de suivi	55 (25,8)	55 (26,2)	-0,4%	(-8,7%, 8,0%)
Biopsie-rejet aigu éprouvé	46 (21,6)	48 (22,9)	-1,3%	(-9,2%, 6,7%)

Perte de greffe ou décès	8 (3,8)	11 (5,2)	-1,5%	(-5,4%, 2,5%)
Perte de greffe	7 (3,3)	9 (4,3)	-1,0%	(-4,6%, 2,6%)
Décès	1 (0,5)	2 (1,0)	-0,5%	--
Perdu au suivi ¹	3 (1,4)	0	1,4%	--
Paramètres d'efficacité au mois 12				
Biopsie-épisode de rejet aigu éprouvé, perte de greffe, décès ou perte de suivi	61 (28,6)	59 (28,1)	0,5%	(-8,0%, 9,1%)
Graft loss, death or lost to follow-up	20 (9,4)	18 (8,6)	0,8%	(-4,6%, 6,3%)
Biopsie-rejet aigu éprouvé	48 (22,5)	51 (24,3)	-1,8%	(-9,8%, 6,3%)
Perte de greffe ou décès	11 (5,2)	14 (6,7)	-1,5%	(-6,0%, 3,0%)
Perte de greffe	9 (4,2)	9 (4,3)	-0,1%	(-3,9%, 3,8%)
Décès	2 (0,9)	5 (2,4)	-1,4%	--
Perdu au suivi ¹	5 (2,3)	0	2,3%	--
¹ Perdu au suivi ¹ résultat calculé pour le point de terminaison composite primaire (rejet aigu éprouvé par biopsie, perte de greffe, décès ou perte de suivi).				

L'étude de maintenance a été menée chez 322 patients greffés rénaux (âgés de 18 à 75 ans), qui étaient au moins 6 mois après la transplantation, recevant 2 g/jour de MMF en combinaison avec la cyclosporine, avec ou sans corticostéroïdes pendant au moins quatre semaines avant l'entrée dans l'étude. Les patients ont été randomisés au l'acide mycophénolique 1,44 g/jour ou MMF 2 g/jour pendant 12 mois. Le paramètre d'efficacité a été l'incidence du rejet aigu, de la perte de greffe, de la mort ou de la perte de suivi à la biopsie à 6 et 12 mois. Les taux de rejet aigu prouvé par biopsie, de perte de greffe, de décès ou de perte de suivi à 12 mois étaient semblables entre les patients traités au l'acide mycophénolique et le MMF (tableau 8).

Tableau 8: Efficacité de l'entretien des patients greffés paramètres (pourcentage de patients) à 6 et 12 mois de traitement lorsqu'ils sont administrés en association avec la cyclosporine et avec ou sans corticostéroïdes

Paramètres	Mois 0 à 6		Mois 0 à 12	
	l'acide mycophénolique (N=159) n (%)	MMF (N=163) n (%)	l'acide mycophénolique (N=159) n (%)	MMF (N=163) n (%)
Biopsie-épisode de rejet aigu éprouvé, perte de greffe, décès ou perte de suivi	6 (3,8)	10 (6,1)	12 (7,5)	20 (12,3)
Biopsie-rejet aigu éprouvé, biopsie-rejet chronique éprouvé, perte de greffe, décès ou perte de suivi	9 (5,7)	11 (6,7)	17 (10,7)	22 (13,5)
La perte de greffe, la mort ou perdu au suivi	N/A	N/A	10 (6,3)	17 (10,4)
Biopsie-rejet aigu éprouvé	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)
Rejets aigus nécessitant une thérapie d'anticorps	0	0	0	0
Biopsie-rejet chronique éprouvé	4 (2,5)	4 (2,5)	6 (3,8)	8 (4,9)
Perte de greffe	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)
Décès ¹	0	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (2,5)
Perdu au suivi ²	4 (2,5)	6 (3,7)	8 (5,0)	12 (7,4)
Perte de greffe ou décès	0	2 (1,2)	2 (1,3)	5 (3,1)
¹ De plus, un patient (groupe MMF) a retiré son consentement le jour 273 et a été abandonné de l'étude. Le patient est mort après l'étude le jour 290. Le patient a été inclus dans la variable composite comme une «perte au suivi». ² 'Perdu au suivi' point de terminaison calculé pour l'extrémité composite primaire (rejet aigu éprouvé par biopsie, perte de greffon, décès ou perte de suivi.				

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Étude à jeun

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, bidirectionnelle, à dose unique, croisée, comparant MAR-ACIDE MYCOPHÉNOLIQUE comprimés à libération retardée, 360 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) avec ^{Pr}MYFORTIC® comprimés à enrobage entérique, 360 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez 42 sujets humains de sexe masculin et en bonne santé, à jeun. Le résumé des données comparatives de biodisponibilité est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Acide mycophénolique (1 x 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai ¹	Référence ²	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
AUC _T (mcg*h/ml)	26,87 27,93(27,19)	25,44 27,05 (29,75)	105,62	97,83 – 114,04
AUC _I (mcg*h/ml)	28,53 31,10 (38,61)	27,94 30,05 (30,45)	102,10	95,35 – 109,32
C _{max} (mcg/ml)	16,57 17,43 (30,14)	14,67 16,18 (38,90)	112,99	101,23 – 126,11
T _{max} ³ (h)	2,63 (1,25 – 5,33)	2,75 (1,75 – 5,33)		
T _{1/2} ⁴ (h)	13,12 (81,46)	13,26 (72,52)		

¹MAR-MYCOPHENOLIC ACID (acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique) comprimés à libération retardée, 360 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.).

^{2Pr}MYFORTIC® (acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique) comprimés à enrobage entérique, 360 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

³Exprimée en médiane (fourchette) seulement

⁴Exprimée en moyenne arithmétique (CV%) seulement

Étude non à jeun

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, bidirectionnelle, à dose unique, croisée, comparant MAR-ACIDE MYCOPHÉNOLOGIQUE comprimés à libération retardée, 360 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) avec ^PMYFORTIC® comprimés à enrobage entérique, 360 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez 23 sujets humains de sexe masculin et en bonne santé, dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Le résumé des données comparatives de biodisponibilité est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Acide mycophénolique (1x 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio en % des Moyennes géométriques	Intervalle de confiance
AUC _T (mcg*h/mL)	25,68 26,83 (34,90)	25,22 26,09 (31,07)	101,8	94,9-109,3
AUC _I (mcg*h/mL)	27,28 28,90 (42,91)	27,13 28,19 (32,65)	100,5	93,4-108,1
C _{max} (mcg/mL)	8,60 9,96 (48,10)	6,75 7,78 (48,22)	127,5	97,9-166,1
T _{max} ³ (h)	9,00 (2,50 -20,00)	11,00 (4,00 – 20,00)	-	-
T _{1/2} ⁴ (h)	11,50 (41,51)	10,83 (40,94)	-	-

¹MAR-MYCOPHENOLIC ACID (acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique) comprimés à libération retardée, 360 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.).

²^PMYFORTIC® (acide mycophénolique sous forme de mycophénolate sodique) comprimés à libération retardée, 360 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

³Exprimé comme la médiane (fourchette) seulement

⁴Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité animale et pharmacologie

Les systèmes hématopoïétique et lymphoïdes ont été les principaux organes affectés dans les études toxicologiques menées avec du sodium de mycophénolate chez les rats et les souris. L'anémie régénératrice aplastique a été identifiée comme étant la toxicité limitant la dose chez les rongeurs exposés à la MPA. L'évaluation des myelogrammes a montré une diminution marquée des cellules érythroïdes (polychromatiques érythroblastes et érythroblastes) et un agrandissement de la rate dépendant de la dose et une augmentation du extramédullaire hématopoïèse. Ces effets se sont produits à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à l'exposition clinique à la dose recommandée de 1,44 g/jour de l'acide mycophénolique chez les greffés rénaux.

Le profil de toxicité non clinique du sodium de mycophénolate semble être compatible avec les événements indésirables observés chez les humains exposés à la MPA, qui fournissent maintenant des données de sécurité plus pertinentes pour la population de patients (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Les doses orales

simples de MPA sont modérément bien tolérées chez les rats (LD50 de 350-700 mg/kg), bien toléré chez les souris ou les singes (LD50 de plus de 1000 mg/kg), et extrêmement bien toléré chez les lapins (LD50 de plus de 6000 mg/kg).

Cancérogénicité : Dans une étude de cancérogénicité orale de 104 semaines chez le rat, le sodium de mycophénolate à des doses quotidiennes allant jusqu'à 9mg/kg n'était pas tumorigènes. La dose la plus élevée testée a donné lieu à environ 0,6 à 1,2 fois l'exposition systémique observée chez les patients greffés rénaux à la dose recommandée de 1,44 g/jour. Des résultats similaires ont été observés dans une étude parallèle chez des rats exécutés avec mycophénolate mofétil. Dans un essai de cancérogénicité oral de 26 semaines dans un modèle de souris transgénique p53 ± (hétérozygotes), le sodium de mycophénolate à des doses quotidiennes allant jusqu'à 200 mg/kg n'était pas tumorigènes. La dose la plus élevée a été évaluée à 200 mg/kg, ce qui a entraîné environ 5 fois l'exposition systémique observée chez les patients greffés rénaux (1,44 g/jour).

Génotoxicité : Le potentiel génotoxique du sodium de mycophénolate a été déterminé dans cinq essais. La MPA a été génotoxique dans le test de lymphome/thymidine kinase de souris, l'essai de micronoyaux dans les cellules de hamster chinois V79 et l'essai in vivo de micronoyau de souris. Le sodium de mycophénolate n'était pas génotoxique dans le dosage des mutations bactériennes ou dans le dosage des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains. La dose la plus faible montrant des effets génotoxiques dans un micronoyau de moelle osseuse de souris a provoqué environ 3 fois l'exposition systémique (AUC ou Cmax) observée chez les patients greffés rénaux à la dose clinique testée de 1,44 g de l'acide mycophénolique par jour. Il est probable que l'activité mutagène observée était due à un déplacement de l'abondance relative des nucléotides dans le pool cellulaire utilisé pour la synthèse de l'ADN.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le sodium de mycophénolate n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles à des doses orales allant jusqu'à 40 mg/kg/jour. L'exposition systémique à cette dose représente approximativement 9 fois l'exposition clinique à la dose clinique testée de 1,44 g d'acide mycophénolique à enrobage entérique par jour. Aucun effet sur la fertilité féminine n'a été observé jusqu'à une dose de 20 mg/kg, une dose à laquelle la toxicité maternelle et la embryotoxicité ont déjà été constatées.

Dans une étude tératologie réalisée avec du sodium de mycophénolate chez le rat, à une dose aussi faible que 1mg/kg, des malformations chez la progéniture ont été observées, y compris anophtalmie, exencéphalie et hernie ombilicale. L'exposition systémique à cette dose représente 0,05 fois l'exposition clinique à la dose de 1,44 g/jour de l'acide mycophénolique. Dans une étude de développement pré-et postnatale chez le rat, l'acide mycophénolique (comme le sel de sodium) a provoqué des retards de développement (réflexe pupillaire anormal chez les femelles et séparation préputiale chez les mâles) à la dose la plus élevée de 3 mg/kg.

17 À L'APPUI Monographie de produit

^{Pr}MYFORTIC®, Comprimés d'acide mycophénolique à enrobage entérique, acide mycophénolique à raison de 180 mg 360 mg (sous forme de mycophénolate sodique), numéro de contrôle 255453, Monographie du produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., 24 janvier 2022.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE

Pr^mMAR-MYCOPHENOLIC ACID ®

Comprimés d'Acide Mycophénolique à Libération Retardée

Veillez lire ceci attentivement avant de commencer à prendre **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** et à chaque renouvellement d'ordonnance. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Parlez avec votre professionnel de soins de santé à propos de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **MAR-MYCOPHENOLIC ACID**.

MISES EN GARDE IMPORTANTES ET PRÉCAUTIONS

- **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** ne sera prescrit que pour vous par un médecin ayant une expérience en médecine de transplantation.
- **Problèmes sérieux du système immunitaire** : **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** peut avoir un effet sur votre système immunitaire, ce qui peut entraîner la mort. Cela peut provoquer :
 - **Problèmes sanguins** : **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** peut provoquer de graves problèmes sanguins. Ceux-ci comprennent : faible taux de globules blancs qui luttent contre les infections (**leucopénie**), faible taux de globules rouges (**anémie**) et faible taux de plaquettes, les cellules qui aident le sang à coaguler (**thrombocytopénie**).
 - **Leucoencéphalopathie multifocale progressive** : Une infection du cerveau.
 - **Hépatite B ou C** : Si vous avez déjà eu une maladie du foie, l'hépatite B ou C, la prise de **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** peut la faire réapparaître.
 - **Cancer** : **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** peut augmenter votre risque d'infection et de développement du cancer des tissus lymphoïdes (appelé lymphome) et d'autres cancers.
 - **Infection des reins** : Une infection virale des reins.Voir le tableau **Effets indésirables graves et mesures à prendre**, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets indésirables graves.
- **Grossesse** : Ne prenez **pas** **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** si vous êtes enceinte. L'utilisation de **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** pendant la grossesse est associée à des risques accrus de perte de grossesse et de malformations congénitales (fausse-couche). Si vous êtes une femme en mesure de procréer, vous devez utiliser deux formes efficaces de contraception en même temps pendant que vous prenez **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** et pendant six semaines après votre dernière dose.

Dans quels cas **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** est-il utilisé ?

MAR-MYCOPHENOLIC ACID est utilisé chez les adultes pour supprimer le système immunitaire afin d'empêcher votre corps de rejeter un rein transplanté.

Comment fonctionne **MAR-MYCOPHENOLIC ACID**?

Le système immunitaire de votre corps fonctionne pour vous protéger contre les infections et autres matières étrangères. Lorsque vous recevez une greffe, votre système immunitaire reconnaît le nouvel organe comme étranger, et essaiera de le rejeter. **MAR-MYCOPHENOLIC ACID** fonctionne pour réduire cette réaction, de sorte que votre corps est plus susceptible d'accepter le rein transplanté.

MAR-MYCOPHENOLIC ACID est utilisé avec d'autres médicaments contenant de la cyclosporine et des corticostéroïdes (p. ex. prednisone, Prednisolone, prednisolone de méthyle, acétate de prednisolone, acétate de prednisolone de méthyle) qui répriment également votre système immunitaire. Ensemble, ces médicaments aident à prévenir le rejet de votre rein transplanté.

Quels sont les ingrédients dans MAR-MYCOPHENOLIC ACID?

Ingrédients médicinaux : sodium de mycophénolate équivalent à 180 mg ou 360 mg d'acide mycophénolique

Ingrédients non médicinaux: Dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, povidone (K-30), amidon, phtalate de hypromellose, oxyde de fer jaune et indigotine (comprimés de 180 mg) ou oxyde de fer rouge (comprimés de 360 mg), et dioxyde de titane. Les composants non volatils de l'enrobage et de l'encre d'impression sont: hypromellose, polyéthylène glycol, gomme-laque, oxyde ferrosoferrique et propylène glycol

MAR-MYCOPHENOLIC ACID est disponible dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération retardée (enduits pour se dissoudre uniquement dans l'intestin): 180 mg et 360 mg

N'utilisez pas MAR-MYCOPHENOLIC ACID si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'acide mycophénolique, MYCOPHÉNOLATE SODIQUE ou mycophénolate mofétil ou à l'un des autres ingrédients de MAR-MYCOPHENOLIC ACID.
- vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte ou pensez que vous pouvez être enceinte. MAR-MYCOPHENOLIC ACID augmente le risque de malformations congénitales et de perte de grossesse (fausse couche).
- vous êtes une femme de potentiel de procréation ne pas utiliser une contraception efficace.
- vous êtes du potentiel de procréation et vous n'avez pas eu un test de grossesse pour montrer que vous n'êtes pas enceinte
- vous allaitez

Parlez avec votre professionnel de soins de santé avant d'utiliser MAR-MYCOPHENOLIC ACID afin d'éviter d'avoir des effets indésirables et d'assurer une utilisation appropriée. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- avez ou avez déjà eu des problèmes d'estomac (p. ex. ulcères causés par l'action de l'acide gastrique) ou tractus gastro-intestinal (p. ex. ulcères, saignements et perforations);
- Si vous devez recevoir des vaccins (vaccins vivants atténués comme ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, le rotavirus, la varicelle ou la fièvre jaune, car les vaccins peuvent être moins efficaces pendant le traitement par MAR-MYCOPHENOLIC ACID) ;
- Si vous avez des antécédents familiaux d'une maladie génétique connue sous le nom de syndrome de Lesch- Nyhan ou de Kelley-Seegmiller;
- avez des problèmes sanguins, comme un faible taux de globules blancs (leucopénie) ou un faible taux de globules rouges (anémie).

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Don de sang : Vous ne devez pas donner de sang pendant le traitement avec de MAR-MYCOPHENOLIC ACID et pendant au moins 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse, contrôle des naissances et allaitement : Patients de sexe féminin :

- Ne tombez **pas** enceinte pendant que vous prenez MAR-MYCOPHENOLIC ACID et pendant 6 semaines après l'arrêt de sa prise. MAR-MYCOPHENOLIC ACID augmente le risque de malformations congénitales et de perte de grossesse (fausse couche). Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant que vous prenez MAR-MYCOPHENOLIC ACID. Vous voudrez discuter des avantages et

- des risques éventuels liés à la poursuite du traitement par MAR-MYCOPHENOLIC ACID.
- Si vous êtes une femme en mesure de procréer, vous devez faire deux tests de grossesse sanguins ou urinaires et les résultats doivent être négatifs avant de commencer à prendre MAR-MYCOPHENOLIC ACID. Le deuxième test doit être effectué 8 à 10 jours après le premier test et immédiatement avant de commencer à prendre MAR-MYCOPHENOLIC ACID. Votre professionnel de la santé effectuera également des tests de grossesse régulièrement pendant votre traitement par MAR-MYCOPHENOLIC ACID.
- Si vous êtes une femme en mesure de procréer, vous devez utiliser deux formes efficaces de contraception avant de commencer à prendre MAR-MYCOPHENOLIC ACID pendant que vous le prenez et pendant 6 semaines après l'arrêt de sa prise.
Parlez avec votre professionnel de la santé au sujet des options de contraception qui vous conviennent.
- Vous ne devez **pas** allaiter pendant que vous prenez MAR-ACIDE MYCOPHÉNOLIQUE et pendant 6 semaines après l'arrêt de son administration.

Patients de sexe masculin :

- Vous ne devez pas concevoir un enfant pendant que vous prenez MAR-MYCOPHENOLIC ACID et pendant 90 jours après l'arrêt de sa prise.
- Si vous êtes un homme sexuellement actif, vous devez utiliser des préservatifs pendant le traitement avec de MAR-MYCOPHENOLIC ACID et pendant 90 jours après l'arrêt du traitement.
- Votre partenaire devrait également utiliser une contraception efficace pendant votre traitement et pendant 90 jours après que vous avez arrêté MAR-MYCOPHENOLIC ACID. Informez votre médecin immédiatement si votre partenaire devient enceinte pendant que vous prenez MAR-MYCOPHENOLIC ACID
- Les hommes ne doivent pas donner de sperme/sperme pendant le traitement avec de MAR-MYCOPHENOLIC ACID et pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement.

Risque de cancer : MAR-MYCOPHENOLIC ACID peut augmenter votre risque de développer certains types de cancer, y compris le cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) et le cancer de la peau. Pendant que vous prenez MAR-MYCOPHENOLIC ACID, Vous devriez donc limiter votre exposition au soleil et à la lumière ultraviolette (ou UV) en portant des vêtements de protection appropriés et en appliquant fréquemment un écran solaire avec un facteur de protection élevé.

Tests sanguins et surveillance : Assurez-vous de garder tous les rendez-vous à votre clinique de greffe. Votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins et d'autres examens pour surveiller les taux de globules rouges et de globules blancs, la santé de votre foie et de vos reins et pour vérifier l'émergence d'autres effets indésirables. Au cours de ces visites des tests sanguins pour déterminer le nombre de cellules sanguines que vous avez devra être effectuée chaque semaine au cours du premier mois, deux fois par mois pour le deuxième et troisième mois de traitement, puis mensuelle par la première année avec MAR-MYCOPHENOLIC ACID.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les médicaments qui peuvent interagir avec MAR-MYCOPHENOLIC ACID comprennent:

- Agents immunosuppresseurs autres que la cyclosporine ou les corticostéroïdes (p. ex. azathioprine, mycophénolate mofétil, tacrolimus).
- Cholestyramine, (un médicament utilisé pour traiter les taux de cholestérol sanguin élevé).
- Acyclovir (un médicament utilisé pour traiter l'infection à l'herpès).
- Gancyclovir (un médicament utilisé pour traiter le cytomégalovirus (CMV) infection).
- Antiacides (pour traiter les brûlures d'estomac)
- Contraception orale (également connue sous le nom de « pilule »)

Comment prendre MAR-MYCOPHENOLIC ACID:

- Ne pas casser, écraser, mâcher ou couper les comprimés MAR-MYCOPHENOLIC ACID. Ne prenez pas de comprimés cassés ou fendus. Les comprimés doivent être avalés en entier avec beaucoup d'eau.
- Espacez vos deux doses de MAR-MYCOPHENOLIC ACID aussi uniformément que vous pouvez tout au long de la journée en laissant environ 12 heures entre chaque dose.
- Essayez de prendre vos doses à la même heure chaque jour. Cela aidera à garder une quantité constante de drogue dans votre corps afin qu'il puisse continuer à protéger votre organe transplanté. Prendre votre médicament en même temps chaque jour vous aidera également à vous souvenir de chaque dose.
- MAR-MYCOPHENOLIC ACID doit être prélevé sur un estomac vide, une heure avant ou deux heures après la prise de nourriture.
- Les vomissements ou la diarrhée peuvent empêcher MAR-MYCOPHENOLIC ACID d'être pris dans votre corps. Appelez toujours votre médecin si vous avez l'un de ces épisodes.
- Votre médecin a décidé de la dose de MAR-MYCOPHENOLIC ACID vous devriez prendre en fonction de votre état de santé et de la réponse à la drogue. Suivez attentivement les instructions de votre médecin. Ne prenez pas plus ou moins MAR-MYCOPHENOLIC ACID que votre médecin vous a dit. Ne changez pas la dose sur votre propre, peu importe comment vous vous sentez.
- Le traitement se poursuivra MAR-MYCOPHENOLIC ACID aussi longtemps que vous aurez besoin d'une' immunosuppression pour vous empêcher de rejeter votre rein transplanté.
- Demandez à votre professionnel de la santé comment prendre vos autres médicaments immunosuppresseurs pendant que vous prenez MAR-MYCOPHENOLIC ACID.

Dose habituelle

Adultes : 720 mg deux fois par jour. Ça signifie:

- Prenant 4 x 180 mg comprimés le matin et 4 x 180 mg comprimés le soir.

OU

- Prenant 2 x 360 mg comprimés le matin et 2 x 360 mg comprimés le soir.

Surdosage:

Si vous pensez que vous en avez pris trop MAR-MYCOPHENOLIC ACID, contactez immédiatement votre professionnel de la santé (p. ex., un médecin), le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose manquée:

Manquant, même quelques doses MAR-MYCOPHENOLIC ACID peut conduire à un rejet de votre rein transplanté. C'est pourquoi il est si important de prendre chaque dose de MAR-MYCOPHENOLIC ACID comme prescrit.

Si vous avez du mal à vous souvenir des doses, ou si vous êtes incertain sur la façon de les prendre parler à votre médecin, infirmière ou un pharmacien et être sûr de discuter de toutes les préoccupations que vous avez au sujet de prendre MAR-MYCOPHENOLIC ACID comme prescrit.

Si jamais vous manquez une dose de MAR-MYCOPHENOLIC ACID, prenez-la dès que vous vous en souvenez, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre votre prochaine dose. Ensuite, prenez la dose

suivante à l'heure habituelle. ne pas doubler la dose ou de rattraper sur votre propre; Appelez plutôt votre médecin ou votre pharmacien tout de suite pour obtenir des conseils. C'est aussi une bonne idée de demander à votre médecin à l'avance ce qu'il faut faire au sujet des doses manquées.

Ne laissez jamais votre médicament s'enfuir entre les recharges. Prévoyez de commander vos recharges environ une semaine à l'avance. De cette façon, vous aurez toujours une provision au cas où la pharmacie est fermée ou hors MAR-MYCOPHENOLIC ACID. Assurez-vous également de prendre suffisamment de médicaments avec vous lorsque vous partez en vacances

Quels sont les effets indésirables éventuels lors de l'utilisation de MAR-MYCOPHENOLIC ACID?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez avoir lors de la prise de MAR-MYCOPHENOLIC ACID. Si vous présentez un quelconque effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de la santé.

Certains effets peuvent être graves:

Si vous présentez l'une des conditions suivantes pendant que vous prenez MAR-MYCOPHENOLIC ACID, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé :

- Si vous avez des symptômes d'infection, y compris la fièvre, les frissons, la transpiration, la fatigue, la somnolence, ou le manque d'énergie. Si vous prenez MAR-MYCOPHENOLIC ACID, vous pourriez être plus vulnérable aux infections que d'habitude. Ceux-ci peuvent affecter divers systèmes de corps, le plus commun étant les voies urinaires, les voies respiratoires et la peau.
- Si vous rencontrez des changements de vision, la perte de coordination, la maladresse, la perte de mémoire, la difficulté de parler ou de comprendre ce que les autres disent, et la faiblesse musculaire, ce peuvent être les signes et les symptômes d'une infection du cerveau appelé multifocale progressive leucoencéphalopathie.
- Si vous avez des glandes élargies, des croissances nouvelles ou d'agrandissement de la peau, ou un changement dans une taupe existante. Comme cela peut arriver chez les patients prenant des médicaments immunosuppresseurs, un très petit nombre de patients atteints MAR-MYCOPHENOLIC ACID ont développé un cancer de la peau ou des ganglions lymphatiques.
- Si vous éprouvez la fatigue inhabituelle, maux de tête, essoufflement avec l'exercice ou au repos, étourdissements, douleurs thoraciques, pâle apparence. Ce sont tous les symptômes de l'anémie (diminution des globules rouges).

D'autres effets secondaires peuvent inclure:

Effets secondaires très courants (>1 patient sur 10).

- Diarrhée
- symptômes d'infections, y compris fièvre, mal de gorge, frissons, transpiration, fatigue, somnolence ou manque d'énergie (faible taux de globules blancs)
- crampes musculaires (niveau réduit de calcium dans le sang)
- faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal (symptômes possibles de faible teneur en potassium dans le sang)
- douleur, raideur, rougeur et gonflement des articulations, en particulier du gros orteil (taux élevé d'acide urique dans le sang)
- maux de tête, étourdissements (symptômes possibles de l'hypertension artérielle)
- vertiges, étourdissements (symptômes possibles de la pression artérielle basse)

Effets secondaires courants (≤ 10 chez tous les 100 patients).

- crampes musculaires, spasmes musculaires, engourdissement et picotements dans les mains

- et les pieds (faible taux de magnésium dans le sang)
- saignements ou ecchymoses plus facilement que la normale (signes de faible niveau de plaquettes sanguines)
- spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal (symptômes possibles d'un taux élevé de potassium dans le sang)
- détresse émotionnelle excessive, troublée (symptômes d'anxiété)
- Vertiges
- mal de tête
- la toux
- maux de tête, étourdissements, éventuellement avec des nausées (symptômes possibles d'hypertension artérielle grave)
- essoufflement, respiration laborated
- douleur (par ex. dans l'abdomen, l'estomac ou les articulations)
- Constipation
- Indigestion
- Flatulence
- selles molles
- la nausea
- vomissement
- fatigue
- fièvre
- résultats anormaux du test hépatique ou renal
- douleur dans la jointure
- faiblesse
- douleur musculaire
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (symptômes possibles de l'œdème périphérique)

Effets secondaires rares (<1 sur 100 patients)

- kyste contenant le liquide lymphatique
- Difficulté à dormir
- secousse, Tremblements
- congestion pulmonaire
- essoufflement
- éructations; mauvaise haleine
- obstruction intestinale (incapacité à évacuer les selles)
- inflammation de l'oesophage
- selles sanglantes ou noires
- décoloration de la langue
- bouche sèche
- les brûlures d'estomac; inflammation des gencives
- inflammation de la muqueuse de la cavité abdominale
- symptômes pseudo-grippaux
- gonflement des chevilles et des pieds
- perte d'appétit
- chute de cheveux
- ecchymose de la peau
- acné
- pouls rapide; écoulement de l'œil avec démangeaisons, rougeur et gonflement

- vision floue
- troubles rénaux (diminution de la miction, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue)
- rétrécissement anormal du tube à travers lequel l'urine passe à l'extérieur du corps
- toux, difficulté à respirer, respiration douloureuse (symptômes possibles de la maladie pulmonaire interstitielle, y compris la fibrose pulmonaire fatale)

Autre effet secondaire avec fréquence non connue

(La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

- Éruption
- fièvre, douleur dans les articulations, gonflement des articulations (syndrome inflammatoire aigu)

D'autres effets secondaires ont été signalés avec la classe de médicaments auxquels appartient MAR-MYCOPHENOLIC ACID.

- Inflammation du côlon ou de l'œsophage
- douleur abdominale
- vomissement
- perte d'appétit
- la nausea
- inflammation du pancreas (douleur abdominale qui dure et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausées, vomissements)
- perforation intestinale
- saignement de l'estomac ou de l'intestin
- douleur à l'estomac avec ou sans selles sanglantes ou noires
- une occlusion intestinale (incapacité à évaluer les selles)
- infections graves
- réduction du nombre de globules blancs spécifiques ou de toutes les cellules sanguine
- fièvre, mal de gorge, infections fréquentes (symptômes d'un manque de globules blancs dans le sang)

Si l'un de ces effets vous affecte, dites-le à votre médecin. Toutefois, n'arrêtez pas vos médicaments, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin d'abord.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMBIEN D'ARRIVÉES ET CE QU'IL FAUT FAIRE			
Symptôme / effet	Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre votre médicament et appelez votre médecin ou votre
	Seulement en cas de graves	Dans tous les cas	
Très commun			
La diarrhée	√		
Commun			
Bleeding or bruising plus facilement que la normale;		√	
Douleur (p. ex. dans l'abdomen, l'estomac ou les articulations);		√	
Vomissements		√	
Infections: fièvre, mal de gorge, frissons transpiration, fatigue, somnolence, manque d'énergie		√	

Infection des voies urinaires: douleur ou sensation de brûlure en urinant, envie pressante d'uriner, urine trouble ou sanglante, fièvre, frissons		√	
Rare			
Essoufflement		√	
Tabourets sanglants ou noirs		√	
Gonflement des chevilles et des pieds		√	
Palpitations ou battements cardiaques irréguliers		√	
Infections virales (boutons de fièvre et de bardeaux)		√	

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet indésirable qui n'est pas indiqué dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler tout effet secondaire présumé associé à l'utilisation de produits de santé à Health Canada par:

- Visiter la page Web sur la déclaration des réactions indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>) Pour plus d'informations sur la façon de signaler en ligne, par la poste ou par télécopieur; Ou
- Appeler sans frais à 1-866-234-2345.

NOTE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires.

Conservation :

Conservez les MAR-MYCOPHENOLIC ACID à une température comprise entre 15 et 30 °C. Protéger de l'humidité.

Conservez dans l'emballage d'origine.

Ne prenez pas MAR-MYCOPHENOLIC ACID après la date de péremption imprimée sur la boîte. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous voulez plus d'informations au sujet de MAR-MYCOPHENOLIC ACID:

- Parlez avec votre professionnel de soins de santé
- Trouver la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de soins de santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada: (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); le site internet du fabricant ou en appelant le 1-855-627-2261.

Cette notice a été préparée par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision 09 août 2022