

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr[®]MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

Mycophénolate mofétile pour suspension orale, USP
Poudre pour suspension orale – 200 mg/mL (après reconstitution)

Agent Immunosuppresseur

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2, chemin Gurdwara, Suite #400
ON, Ottawa K2E 1A2
Canada

Date d'approbation :
2026-07-24

Numéro de contrôle : 502309

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

2 Contre-indications	2026-07
7 Mises en garde et précautions, Généralités	2026-07
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 Allaitement	2026-07

Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1 Indications.....	5
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie	5
2 Contre-indications	5
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	6
4 Posologie et administration.....	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration.....	8
5 Surdose	8
6 Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement.....	9
7 Mises en garde et précautions.....	9
Généralités.....	10
Carcinogénèse et génotoxicité	10
Conduite et utilisation de machines	11
Système endocrinien et métabolisme	11
Appareil digestif	11
Système sanguin et lymphatique	11
Système immunitaire.....	12

Surveillance et examens de laboratoire.....	13
Santé reproductive	13
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Grossesse	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants et adolescents.....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	15
8 Effets indésirables	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	25
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	26
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	29
9 Interactions médicamenteuses.....	31
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	31
9.3 Interactions médicament-comportement	31
9.4 Interactions médicament-médicament.....	31
9.5 Interactions médicament-aliment	35
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	35
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	36
10 Pharmacologie clinique.....	36
10.1 Mode d'action	36
10.2 Pharmacodynamie	36
10.3 Pharmacocinétique	36
11 Conservation, stabilité et mise au rebut.....	44
12 Particularités de manipulation du produit	44
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....	45
13 Renseignements pharmaceutiques.....	45
14 Études cliniques.....	46
14.1 Études cliniques par indication	46

14.2	Études de biodisponibilité comparatives	50
15	Microbiologie	53
16	Toxicologie non clinique	53
17	Monographie de produit de référence.....	72
	Renseignements destinés aux patient·e·s	73

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (mycophénolate mofétile) est indiqué dans :

Adultes

- La prophylaxie du rejet chez les patients receveurs d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doit être utilisé en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes.

1.1 Pédiatrie

- **Enfants (2 à 18 ans) :** MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL est indiqué dans la prophylaxie du rejet chez les enfants (2 à 18 ans) receveurs d'une allogreffe rénale. MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doit être utilisé en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes.

1.2 Gériatrie

- Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

2 Contre-indications

- MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (mycophénolate mofétile) est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie au mycophénolate mofétile, à l'acide mycophénolique ou à l'un des composants du médicament (voir [6 Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement](#)).
- MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL est contre-indiqué pendant la grossesse en raison de son potentiel mutagène et tératogène (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).
- MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives hautement efficaces et en l'absence de résultat à un test de grossesse (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).
- MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Des cas de fausse couche au premier trimestre et de malformations congénitales ont été rapportés à la suite de l'utilisation du mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs pendant la grossesse (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).
- L'immunosuppression peut entraîner une sensibilité accrue aux infections et au développement éventuel de lymphomes. Seuls les médecins expérimentés dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des patients ayant subi une transplantation d'organe peuvent prescrire MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (mycophénolate mofétil).
- Les patients recevant ce médicament doivent être pris en charge dans des établissements disposant d'équipements et d'un personnel de laboratoire et de soins de soutien adéquats. Le médecin responsable du traitement d'entretien doit disposer de toutes les informations nécessaires au suivi du patient.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (mycophénolate mofétil) doit être administré en association avec un traitement standard à base de cyclosporine et de corticostéroïdes.

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL, Poudre pour Suspension Orale

- La première dose orale de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doit être administrée dès que possible après une transplantation rénale, cardiaque ou hépatique. L'alimentation n'a pas d'effet sur la surface sous la courbe (SSC) l'acide mycophénolique (AMP), mais elle a réduit la $C_{\max}$ de l'AMP de 40 %. Par conséquent, il est recommandé d'administrer MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL à jeun.
- Remarque : si nécessaire, la suspension orale MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL peut être administrée par sonde nasogastrique d'un calibre minimum de 8 French.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Transplantation rénale

Une dose de 1 g administrée par voie orale deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) est recommandée chez les patients transplantés ayant subi une greffe rénale. Bien qu'une dose de 1,5 g administrée deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g) ait été utilisée dans les essais cliniques et se soit révélée sécuritaire et efficace, aucun avantage en termes d'efficacité n'a pu être établi chez les patients ayant subi une greffe rénale. Les patients recevant 2 g par jour de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL dans ces essais ont présenté un profil de sécurité globalement meilleur que ceux recevant 3 g par jour de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL.

Transplantation cardiaque

Une dose de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g) est recommandée chez les patients adultes ayant subi une transplantation cardiaque.

Transplantation hépatique

Une dose de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g) est recommandée chez les patients adultes ayant subi une greffe hépatique.

Enfants (2 à 18 ans)

La dose recommandée de la suspension orale de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL chez les patients ayant subi une greffe rénale est de 600 mg/m² de surface corporelle deux fois par jour (dans la limite de 2 g par jour).

Ajustement posologique

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant subi une transplantation rénale et présentant une insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 25 mL/min/1,73 m²) en dehors de la période post-greffe immédiate, la posologie de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL ne doit pas dépasser 1 g deux fois par jour. Ces patients doivent également être observés avec attention (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [Populations et états pathologiques particuliers](#), [Insuffisance rénale](#)).

Aucune donnée n'est disponible pour les patients ayant subi une greffe cardiaque ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère. MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doit être utilisé pour les patients transplantés cardiaques ou hépatiques souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

Si une neutropénie (numération absolue des neutrophiles NAN < 1,3 × 10³/μL) survient après l'administration de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL, il convient de réduire la dose ou d'interrompre le traitement, de réaliser des examens diagnostiques appropriés et de prendre les mesures thérapeutiques correctives adéquates (voir [7. Mises en garde et précautions](#) : [Système immunitaire](#), [Surveillance et examens de laboratoire](#) et [8. Effets indésirables](#)).

Retard de fonctionnement du greffon rénal après la transplantation

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients ; toutefois, ils doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [Populations et états pathologiques particuliers](#), [Insuffisance rénale](#)).

4.3 Reconstitution

Solutions orales

Préparation de la suspension orale

1. Tapoter le flacon fermé à plusieurs reprises pour disperser la poudre.
2. Mesurer 94 mL d'eau purifiée dans un cylindre gradué.
3. Ajouter environ la moitié de l'eau purifiée mesurée pour la reconstitution ; refermer le

flacon et bien agiter pendant environ 1 minute.

4. Ajouter le reste de l'eau et bien agiter le flacon fermé pendant environ 1 minute.
5. Enlever le bouchon protège-enfants et enfoncer l'adaptateur dans le goulot du flacon.
6. Refermer hermétiquement le flacon avec le bouchon protège-enfants pour assurer le bon positionnement de l'adaptateur et obtenir une fermeture à l'épreuve des enfants.

Remettre avec le dépliant de renseignements destinés aux patients et les seringues pour administration par voie orale. Il faut employer les seringues pour administration par voie orale uniquement avec la suspension orale MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL. On recommande d'inscrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon, dans l'espace prévu à cet effet. (La suspension reconstituée se conserve pendant 60 jours.)

Après reconstitution, le volume net de la suspension orale est de 175 mL. La suspension orale contient 200 mg de mycophénolate mofétil par mL. Conserver la suspension reconstituée entre 15 et 30 °C ou au réfrigérateur entre 2-8 °C. Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée 60 jours après la reconstitution.

4.4 Administration

Il est recommandé que la poudre pour suspension orale MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL soit reconstituée par le pharmacien avant de la remettre au patient. (voir [4.3 Reconstitution, Préparation de la suspension orale](#)).

5 Surdose

Des cas de surdosage par le mycophénolate mofétil ont été signalés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché du médicament. Dans la plupart de ces cas, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage où des effets indésirables ont été signalés, ceux-ci correspondaient au profil d'innocuité connu du médicament.

On peut s'attendre à ce qu'un surdosage de mycophénolate mofétil entraîne une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections ainsi qu'à une myélosuppression (voir [7. Mises en garde et précautions : Système immunitaire](#)). En cas d'apparition d'une neutropénie, l'administration de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doit être interrompue ou la posologie diminuée (voir [7. Mises en garde et précautions : Système immunitaire](#)). Dans les essais cliniques, la dose maximale administrée aux patients ayant subi une transplantation rénale a été de 4 g par jour. D'après les données limitées issues d'essais cliniques menés chez des patients ayant subi une greffe cardiaque ou hépatique, les doses maximales utilisées étaient de 4 g ou 5 g par jour.

À des doses de 4 g ou 5 g par jour, il semble il y avoir un taux d'incidence plus élevé, par rapport à l'utilisation d'une dose de 3 g par jour, d'intolérance gastro-intestinale (nausées, vomissements et/ou diarrhée) et d'anomalies hématologiques occasionnelles, principalement une neutropénie, nécessitant une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Aux concentrations observées en milieu clinique, l'AMP et l'AMP glycuco-conjugué (GAMP) ne sont pas éliminés par hémodialyse.

Toutefois, à de fortes concentrations plasmatiques de GAMP (> 100 µg/mL), de faibles quantités de GAMP sont éliminées. En agissant sur le cycle entéro-hépatique du médicament, les résines fixatrices des acides biliaires, comme la cholestyramine, réduisent la surface sous la courbe de l'AMP.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Poudre/200 mg/mL (après reconstitution)	Aspartame (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Phénylcétonurie)

Description

Poudre pour suspension orale

Composition: MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL est disponible sous forme de poudre pour suspension orale destinée à l'administration par voie orale qui, une fois reconstituée, contient 200 mg/mL de MMF. Chaque flacon de poudre pour suspension orale MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL contient 35 g de MMF dans 110 g de poudre pour suspension orale.

Les ingrédients inactifs contenus dans la poudre pour suspension orale MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL sont l'aspartame, l'acide citrique anhydre, le dioxyde de silicium colloïdal, l'arôme « fruits mélangés premium », le méthylparabène, le citrate trisodique dihydraté, le sorbitol, la lécithine de soja et la gomme xanthane.

Disponibilité: La poudre pour suspension orale MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL se présente sous la forme d'un mélange de poudre blanc à blanc cassé, destiné à être reconstitué en une suspension blanche à blanc cassé aromatisée aux fruits. Elle est conditionnée dans un flacon de 225 mL muni d'un adaptateur et de 2 seringues*. Le volume administrable après reconstitution est de 165 mL.

*La seringue pour administration par voie orale est fabriquée par Hubert De Backer, Belgique.

7 Mises en garde et précautions

Voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

La prudence est de mise lors d'un changement de traitement combiné comprenant des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique de l'acide mycophénolique (MPA) par exemple la cyclosporine, à d'autres ne contenant aucun agent ayant cet effet (par exemple le tacrolimus, le sirolimus ou le belatacept), ou inversement, car cela pourrait entraîner des modifications de l'exposition à l'acide mycophénolique (MPA) (voir [9. Interactions médicamenteuses](#)).

Les médicaments qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA (par exemple, la cholestyramine, le sévélamer, les antibiotiques) doivent être utilisés avec prudence en raison de leur potentiel à réduire les concentrations plasmatiques et l'efficacité mycophénolate mofétil (voir [9.4 Interactions médicamenteuses](#)).

Une surveillance thérapeutique de l'acide mycophénolique peut être appropriée lors du changement de traitement combiné (par exemple, passage de la cyclosporine au tacrolimus ou inversement) ou pour garantir une immunosuppression adéquate chez les patients exposés à un risque immunologique élevé (par exemple, risque de rejet, antibiothérapie, ajout ou retrait d'un médicament faisant l'objet d'une interaction).

Il est recommandé de ne pas administrer MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (mycophénolate mofétil) en association avec l'azathioprine, car ces deux médicaments ont le potentiel d'entraîner une suppression de la moelle osseuse, et cette administration concomitante n'a pas fait l'objet d'études cliniques.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas post-commercialisation de réactions d'hypersensibilité graves, notamment d'angioœdème et d'anaphylaxie, ont été rapportés avec le MMF, avec ou sans traitements concomitants, prémédication et/ou antécédents de réaction d'hypersensibilité. Ces réactions surviennent généralement dans les minutes ou dans la journée suivant le début du traitement par MMF. Il est recommandé, en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'une réaction anaphylactique, d'arrêter définitivement le traitement par MMF. Les patients doivent recevoir immédiatement un traitement médical approprié et être surveillés jusqu'à la disparition des symptômes (voir [2 Contre-indications](#)).

Don de sang

Les patients ne doivent pas donner leur sang au cours du traitement et pendant au moins 6 semaines après l'arrêt de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL.

Carcinogenèse et génotoxicité

Néoplasmes

Les patients recevant MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des lymphomes et d'autres

affections malignes, en particulier un cancer de la peau. Le risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un agent spécifique. Comme pour tous les patients à risque accru de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux UV doit être limitée par le port de vêtements de protection et l'utilisation d'une crème solaire à facteur de protection élevé (voir [8 Effets indésirables](#)).

Conduite et utilisation de machines

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL peut avoir un effet modéré sur les facultés de conduite et la capacité à utiliser des machines.

Il est conseillé aux patients d'être prudents s'ils doivent conduire ou utiliser des machines lorsqu'ils rencontrent des effets indésirables tels que de la somnolence, de la confusion, des vertiges, des tremblements ou une hypotension pendant le traitement par MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL.

Système endocrinien et métabolisme

Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), il doit donc être évité chez les patients présentant une carence héréditaire rare en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) telles que le syndrome de *Lesch-Nyhan* et *Kelley-Seegmiller*.

Appareil digestif

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doit être administré avec prudence chez les patients atteints de maladie digestive grave et en évolution.

Des saignements gastro-intestinaux (nécessitant une hospitalisation) ont été observés chez environ 3 % des patients transplantés rénaux, 1,7 % des patients transplantés cardiaques et 5,4 % des patients transplantés hépatique traités quotidiennement par 3 g de mycophénolate mofétil. Le mycophénolate mofétil a été associé à une incidence accrue d'effets indésirables du système digestif, notamment de cas peu fréquents d'ulcération du tube gastro-intestinale, et rarement de perforations (côlon, vésicule biliaire). La plupart des patients recevant du mycophénolate mofétil recevaient également d'autres médicaments connus pour être associés à ces complications. Les patients atteints de la maladie ulcéreuse gastroduodénale évolutive ont été exclus des études sur le mycophénolate mofétil.

Système sanguin et lymphatique

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil en combinaison avec d'autres agents immunosuppresseurs. Le mécanisme de la PRCA induite par mycophénolate mofétil est inconnu. Dans certains cas, la PRCA s'est réversible avec une réduction de dose ou un arrêt de la thérapie par mycophénolate mofétil.

Chez les patients transplantés, cependant, une immunosuppression réduite peut exposer le greffon à un risque. Les patients recevant MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doivent être avertis de signaler immédiatement tout signe d'infection, d'ecchymoses inattendues ou de

saignements, ou toute autre manifestation de dépression de la moelle osseuse.

Les patients recevant MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doivent être surveillés pour la neutropénie. Les numérations sanguines complètes doivent être réalisées chaque semaine pendant le premier mois, deux fois par mois pour le deuxième et le troisième mois de traitement, puis mensuelles pendant la première année (voir [7. Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#), ainsi que [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Le développement de la neutropénie peut être lié à MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL directement, aux médicaments concomitants, aux infections virales, ou à une combinaison de ces causes. Si une neutropénie se développe (nombre absolu de neutrophiles [NAN] $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), la prise de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL doit être interrompue ou la dose réduite, de procéder aux tests diagnostiques appropriés et de prendre les mesures correctrices qui s'imposent. La neutropénie a été observée le plus fréquemment entre 31 et 180 jours après la greffe chez les patients traités pour prévenir le rejet rénal, cardiaque et hépatique.

Une neutropénie sévère (NAN $< 0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) s'est développée chez jusqu'à 2,0 % des patients transplantés rénaux, jusqu'à 2,8 % des patients transplantés cardiaques et jusqu'à 3,6 % des patients transplantés hépatique recevant mycophénolate mofétile à dose de 3g par jour (voir [8 Effets indésirables](#)).

Système immunitaire

Lors des essais cliniques, mycophénolate mofétile a été administré en association avec les agents suivants : induction par une globuline antithymocytes [équine] (Atgam®), muromonab-CD3 (Orthoclone OKT® 3), cyclosporine (Sandimmune®, Neoral®) et corticostéroïdes.

L'efficacité et l'innocuité de mycophénolate mofétile administré en association avec d'autres immunosuppresseurs n'ont pas été établies.

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

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

Des cas de néphropathie liée au virus BK ont été observés pendant le traitement par mycophénolate mofétile chez des patients ayant subi une greffe rénale. Cette infection peut avoir des conséquences graves, allant parfois jusqu'à la perte du greffon rénal.

La surveillance des patients peut aider à déterminer ceux qui courent le risque de contracter une néphropathie liée au virus BK. En raison de l'effet cytostatique de mycophénolate mofétil sur les lymphocytes B et T, la COVID-19 pourrait toucher plus gravement les patients prenant ce médicament. Il faut envisager une réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression par MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL chez les patients qui présentent des signes évoquant une néphropathie liée au virus BK, ou en cas de COVID-19 d'importance clinique.

Chez les patients recevant le mycophénolate mofétil (2 g ou 3 g) dans des études contrôlées sur la prévention du rejet rénal, cardiaque ou hépatique, environ 2 % des patients transplantés rénaux ou cardiaques et 5 % des transplantés hépatiques sont décédés d'une septicémie ou d'une infection fatale (voir [8 Effets indésirables](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Les numérations sanguines complètes doivent être réalisées chaque semaine pendant le premier mois, deux fois par mois pour le deuxième et le troisième mois de traitement, puis mensuelles pendant la première année (voir [7. Mises en garde et précautions](#), [Immunité](#) et [4. Posologie et administration](#)).

Information pour les patients

Les patients doivent être informés de la nécessité de tests de laboratoire appropriés et répétés lors de la prise de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (voir [7. Mises en garde et précautions](#), [Immunité](#)). Les patients doivent recevoir des instructions complètes de dosage et être informés du risque accru de maladie lymphoproliférative et de certaines autres tumeurs.

Santé reproductive

- **Fertilité**

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL est contre-indiqué chez les femmes fertiles à potentiel de procréation et n'utilisant pas de méthodes contraceptives très efficaces (voir [2. Contre-indications](#)).

Avant le début du traitement, les patientes et les patients à potentiel reproductif doivent être informés du risque accru de perte de grossesse et de malformations congénitales et doivent être conseillés sur la prévention et la planification de la grossesse.

Les femmes à potentiel de procréation devraient utiliser simultanément deux formes de contraception fiables, dont au moins une qui doit être très efficace, avant de commencer la thérapie MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL, pendant la thérapie, et pendant six semaines après l'arrêt du traitement, sauf si l'abstinence est la méthode de contraception choisie.

Avant de commencer le traitement MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL, les patientes à potentiel de procréation doivent avoir deux tests de grossesse séromiques ou urinaires négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mIU/mL ; Le second test doit être effectué 8 à 10 jours plus tard.

Des tests de grossesse répétés doivent être réalisés lors des visites de suivi de routine. Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être invitées à consulter leur médecin immédiatement en cas de grossesse.

Des preuves cliniques limitées sont actuellement disponibles concernant l'exposition paternelle au mycophénolate mofétil. D'après les données animales, le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut être totalement exclu. En l'absence de données suffisantes pour exclure un risque de préjudice pour le fœtus conçu pendant ou immédiatement après le traitement du père, la mesure de précaution suivante est recommandée : il est recommandé aux patients masculins sexuellement actifs et/ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement.

Si une grossesse survient pendant le traitement, le médecin et la patiente doivent discuter de la nécessité de poursuivre la grossesse.

Les hommes ne doivent pas donner de sperme pendant la thérapie ni pendant 90 jours suivant l'arrêt de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes à potentiel de procréation qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives très efficaces et sans fournir de résultat de test de grossesse (voir [2. Contre-indications](#) et [8.5. Effets indésirables post-marché](#)).

Le mycophénolate mofétil est un puissant tératogène et mutagène. Des avortements spontanés (taux de 45-49 % comparés à un taux rapporté entre 12 et 33 % chez les patientes transplantées d'organes solides traitées avec d'autres immunosuppresseurs) et les malformations congénitales (taux estimé de 23-27 %) ont été rapportées après une exposition à la MMF pendant la grossesse (voir [8.5. Effets indésirables post-marché](#)). À titre de comparaison, le risque de malformations est estimé à environ 2 % des naissances vivantes dans la population globale et à environ 4 à 5 % chez les patients transplantés d'organes solides traités avec des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil.

Des études chez des animaux ont mis en évidence une toxicité reproductive (voir [16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

Travail et accouchement

L'innocuité de mycophénolate mofétil pendant le travail et l'accouchement n'a pas été établie.

7.1.2 Allaitement

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL est contre-indiqué pendant l'allaitement en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités (voir [2 Contre-indications](#)). Les études chez le rat ont montré que le mycophénolate mofétil passe dans le lait.

Des données limitées montrent que l'acide mycophénolique peut être excrété dans le lait maternel humain.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL chez les enfants recevant une allogreffe cardiaque ou hépatique n'ont pas été établies.

Pour les enfants receveurs d'une greffe rénale, voir aussi [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants et adolescents](#); [14 Études cliniques](#); [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#), et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants](#).

7.1.4 Personnes âgées

Par rapport aux patients plus jeunes, les patients gériatriques peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables tels que certaines infections (y compris une maladie à cytomégalo virus envahissant les tissus) et possiblement une hémorragie gastro-intestinale et un œdème pulmonaire.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'effets indésirables associé à l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la présence d'une maladie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.

Les principaux effets indésirables associés à l'administration de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (mycophénolate mofétil) incluent la diarrhée, la leucopénie, la septicémie et les vomissements, et il existe des signes d'une fréquence plus élevée de certains types d'infections.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Mycophénolate mofétil (oral)

L'incidence des événements indésirables pour le mycophénolate mofétil a été déterminée dans des essais comparatifs randomisés à double insu sur la prévention du rejet chez les patients transplantés rénaux (2 essais contrôlés par un médicament actif et 1 contrôlé par placebo), cardiaques (1 contrôlé par un médicament actif) ou hépatiques (1 contrôlé par un médicament actif).

Les données sur l'innocuité pour tous les patients transplantés rénaux (2 essais), cardiaques (1 essai) ou hépatiques (1 essai) qui ont participé aux essais contrôlés par un médicament actif sont résumées dans le Tableau 2. Environ 53 % des patients transplantés rénaux, 65 % des patients transplantés cardiaques et 45 % des patients transplantés hépatiques ont été traités

pendant plus de 1 an.

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

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

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mycophé- nolate mofétil 2 g/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
	(N = 336)	(N = 330)	(N = 326)	(N = 289)	(N = 289)	(N = 277)	(N = 287)
	%	%	%	%	%	%	%
Organisme entier							
Douleur	33,0	31,2	32,2	75,8	74,7	74,0	77,7
Douleur abdominale	24,7	27,6	23,0	33,9	33,2	62,5	51,2
Fièvre	21,4	23,3	23,3	47,4	46,4	52,3	56,1
Céphalée	21,1	16,1	21,2	54,3	51,9	53,8	49,1
Infection	18,2	20,9	19,9	25,6	19,4	27,1	25,1
Septicémie	17,6	19,7	15,6	18,7	18,7	27,4	26,5
Asthénie	13,7	16,1	19,9	43,3	36,3	35,4	33,8
Douleur thoracique	13,4	13,3	14,7	26,3	26,0	15,9	13,2
Mal de dos	11,6	12,1	14,1	34,6	28,4	46,6	47,4
Lésion accidentelle	-	-	-	19,0	14,9	11,2	15,0
Frissons	-	-	-	11,4	11,4	10,8	10,1

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mycophé- nolate mofétil 2 g/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Ascite	-	-	-	-	-	24,2	22,6
Distension abdominale	-	-	-	-	-	18,8	17,8
Hernie	-	-	-	-	-	11,6	8,7
Péritonite	-	-	-	-	-	10,1	12,5
Appareil cardiovasculaire							
Hypertension	32,4	28,2	32,2	77,5	72,3	62,1	59,6
Hypotension	-	-	-	32,5	36,0	18,4	20,9
Trouble cardiovasculaire	-	-	-	25,6	24,2	-	-
Tachycardie	-	-	-	20,1	18,0	22,0	15,7
Arythmie	-	-	-	19,0	18,7	-	-
Bradycardie	-	-	-	17,3	17,3	-	-
Épanchement péricardique	-	-	-	15,9	13,5	-	-
Insuffisance cardiaque	-	-	-	11,8	8,7	-	-
Appareil digestif							
Diarrhée	31,0	36,1	20,9	45,3	34,3	51,3	49,8
Constipation	22,9	18,5	22,4	41,2	37,7	37,9	38,3
Nausées	19,9	23,6	24,5	54,0	54,3	54,5	51,2

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mycophé- nolate mofétil 2 g/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Dyspepsie	17,6	13,6	13,8	18,7	19,4	22,4	20,9
Vomissements	12,5	13,6	9,2	33,9	28,4	32,9	33,4
Nausées et vomissements	10,4	9,7	10,7	11,1	7,6	-	-
Candidose buccale	10,1	12,1	11,3	11,4	11,8	10,1	10,1
Flatulence	-	-	-	13,8	15,6	12,6	9,8
Anorexie	-	-	-	-	-	25,3	17,1
Anomalie des tests de la fonction hépatique	-	-	-	-	-	24,9	19,2
Cholangite	-	-	-	-	-	14,1	13,6
Hépatite	-	-	-	-	-	13,0	16,0
Ictère cholestatique	-	-	-	-	-	11,9	10,8
Sang et lymph							
Anémie	25,6	25,8	23,6	42,9	43,9	43,0	53,0
Leucopénie	23,2	34,5	24,8	30,4	39,1	45,8	39,0
Thrombopénie	10,1	8,2	13,2	23,5	27,0	38,3	42,2
Anémie hypochrome	7,4	11,5	9,2	24,6	23,5	13,7	10,8
Hyperleucocytose	7,1	10,9	7,4	40,5	35,6	22,4	21,3
Ecchymoses	-	-	-	16,6	8,0	-	-

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mycophé- nolate mofétil 2 g/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Métabolisme et nutrition							
Œdème périphérique	28,6	27,0	28,2	64,0	53,3	48,4	47,7
Hypercholestéro- lémie	12,8	8,5	11,3	41,2	38,4	-	-
Hypophosphatémie	12,5	15,8	11,7	-	-	14,4	9,1
Œdème	12,2	11,8	13,5	26,6	25,6	28,2	28,2
Hypokaliémie	10,1	10,0	8,3	31,8	25,6	37,2	41,1
Hyperkaliémie	8,9	10,3	16,9	14,5	19,7	22	23,7
Hyperglycémie	8,6	12,4	15,0	46,7	52,6	43,7	48,8
Hausse de la créatinine	-	-	-	39,4	36,0	19,9	21,6
Hausse de l'azote uréique sanguin	-	-	-	34,6	32,5	10,1	12,9
Hausse de la lactico-déshydro- génase	-	-	-	23,2	17	-	-
Bilirubinémie	-	-	-	18	21,8	14,4	18,8
Hypervolémie	-	-	-	16,6	22,8	-	-
Œdème généralisé	-	-	-	18,0	20,1	14,8	16
Hyperuricémie	-	-	-	16,3	17,6	-	-

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mycophé- nolate mofétil 2 g/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Hausse de l'AST (SGOT)	-	-	-	17,3	15,6	-	-
Hypomagnésémie	-	-	-	18,3	12,8	39	37,6
Acidose	-	-	-	14,2	16,6	-	-
Gain de poids	-	-	-	15,6	15,2	-	-
Hausse de l'ALT (SGPT)	-	-	-	15,6	12,5	-	-
Hyponatrémie	-	-	-	11,4	11,8	-	-
Hyperlipémie	-	-	-	10,7	9,3	-	-
Hypocalcémie	-	-	-	-	-	30	30
Hypoprotéinémie	-	-	-	-	-	13,4	13,9
Hypoglycémie	-	-	-	-	-	10,5	9,1
Cicatrisation anormale	-	-	-	-	-	10,5	8,7
Appareil locomoteur							
Crampes aux jambes	-	-	-	16,6	15,6	-	-
Myasthénie	-	-	-	12,5	9,7	-	-
Myalgie	-	-	-	12,5	9,3	-	-
Système nerveux							

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mycophé- nolate mofétil 2 g/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Tremblements	11,0	11,8	12,3	24,2	23,9	33,9	35,5
Insomnie	8,9	11,8	10,4	40,8	37,7	52,3	47,0
Étourdissements	5,7	11,2	11,0	28,7	27,7	16,2	14,3
Anxiété	-	-	-	28,4	23,9	19,5	17,8
Paresthésie	-	-	-	20,8	18,0	15,2	15,3
Hypertonie	-	-	-	15,6	14,5	-	-
Dépression	-	-	-	15,6	12,5	17,3	16,7
Agitation	-	-	-	13,1	12,8	-	-
Somnolence	-	-	-	11,1	10,4	-	-
Confusion	-	-	-	13,5	7,6	17,3	18,8
Nervosité	-	-	-	11,4	9,0	10,1	10,5
Appareil respiratoire							
Infection	22,0	23,9	19,6	37,0	35,3	15,9	19,9
Dyspnée	15,5	17,3	16,6	36,7	36,3	31	30,3
Augmentation de la toux	15,5	13,3	15,0	31,1	25,6	15,9	12,5
Pharyngite	9,5	11,2	8,0	18,3	13,5	14,1	12,5
Trouble pulmonaire	-	-	-	30,1	29,1	22	18,8
Sinusite	-	-	-	26,0	19,0	11,2	9,8

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mycophé- nolate mofétil 2 g/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Rhinite	-	-	-	19,0	15,6	-	-
Épanchement pleural	-	-	-	17,0	13,8	34,3	35,9
Asthme	-	-	-	11,1	11,4	-	-
Pneumonie	-	-	-	10,7	10,4	13,7	11,5
Atélectasie	-	-	-	-	-	13	12,9
Peau et annexes cutanées							
Acné	10,1	9,7	6,4	12,1	9,3	-	-
Éruptions cutanées	-	-	-	22,1	18,0	17,7	18,5
Trouble cutané	-	-	-	12,5	8,7	-	-
Prurit	-	-	-	-	-	14,1	10,5
Sudation	-	-	-	-	-	10,8	10,1
Organes des sens							
Amblyopie	-	-	-	14,9	6,6	-	-
Appareil génito- urinaire							
Infection urinaire	37,2	37,0	33,7	13,1	11,8	18,1	17,8
Hématurie	14	12,1	11,3	-	-	-	-
Nécrose tubulaire	6,3	10,0	5,8	-	-	-	-

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mycophé- nolate mofétil 2 g/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mycophé- nolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Anomalie de la fonction rénale	-	-	-	21,8	26,3	25,6	28,9
Oligurie	-	-	-	14,2	12,8	17	20,6

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

Les données ci-dessus montrent que, dans les trois études pivots sur la prévention du rejet d'une greffe rénale, les patients recevant 2 g par jour de mycophénolate mofétil présentaient un profil global de sécurité meilleur que ceux recevant 3 g par jour de mycophénolate mofétil. Les données ci-dessus montrent que les effets indésirables observés dans les essais multicentriques contrôlés chez des patients transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques s'équivalent qualitativement, exception faite des affections spécifiques au greffon.

La septicémie, qui consistait généralement en une virémie à CMV, a été légèrement plus fréquente chez les patients transplantés rénaux recevant mycophénolate mofétil que ceux traités par azathioprine. Néanmoins, dans les études sur l'allogreffe cardiaque ou hépatique, l'incidence de la septicémie était comparable chez les patients traités par mycophénolate mofétil et l'azathioprine.

Pour ce qui est de l'appareil digestif, l'incidence de diarrhée était plus élevée chez les patients transplantés rénaux et cardiaques recevant du mycophénolate mofétil, par rapport à ceux qui recevaient l'azathioprine. En revanche, elle était semblable chez les patients transplantés hépatiques recevant mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine.

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

Entre 0,4 % et 1 % des patients recevant mycophénolate mofétil (2 g ou 3 g par jour) en association avec d'autres agents immunosuppresseurs dans le cadre d'essais cliniques contrôlés menés chez des patients transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques suivis pendant au moins un an ont présenté une maladie lymphoproliférative ou un lymphome (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [Cancérogenèse et génotoxicité](#)). Entre 1,6 % et 4,2 % des patients ont présenté des carcinomes de la peau non mélaniques; entre 0,7 % et 2,1 % des patients ont présenté d'autres types de cancers. Les données sur l'innocuité à 3 ans chez les patients transplantés rénaux et cardiaques n'ont révélé aucun changement inattendu dans l'incidence des affections malignes par rapport aux données à 1 an.

Une neutropénie grave ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$) s'est développé jusqu'à 2,0 % des patients transplantés rénaux, jusqu'à 2,8 % des patients transplantés cardiaques et jusqu'à 3,6 % des patients transplantés hépatiques recevant mycophénolate mofétil à raison de 3 g par jour (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [Système immunitaire](#), [Surveillance et examens de laboratoire](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

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

Tableau 3 Infections virales ou fongiques lors d'études contrôlées sur la prévention du rejet après une greffe rénale, cardiaque ou hépatique

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

	Rejet rénal			Rejet cardiaque		Rejet hépatique	
	mycophénolate mofétil 2 g/jour	mycophénolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1–2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	mycophénolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1,5–3 mg/kg/jour	mycophénolate mofétil 3 g/jour	Azathioprine 1–2 mg/kg/jour
- Candidose cutanéomuqueuse	15,5	16,4	15,3	18,0	17,3	18,4	17,4

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

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

Chez les patients recevant mycophénolate mofétil (2 g ou 3 g) dans des études contrôlées sur la prévention du rejet rénal, cardiaque ou hépatique, environ 2 % des patients transplantés rénaux ou cardiaques et 5 % des patients transplantés hépatiques sont décédés d'une septicémie ou d'une infection fatale (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [Système immunitaire](#)).

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence $\geq 3\%$ et $< 10\%$ chez des patients transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques traités par mycophénolate mofétil en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Le type et la fréquence des effets indésirables observés dans le cadre d'une étude clinique menée chez 100 enfants de 3 mois à 18 ans, recevant une suspension orale de mycophénolate mofétil à raison de 600 mg/m² deux fois par jour (maximum de 1 g deux fois par jour) étaient généralement similaires à ceux des effets indésirables observés chez des adultes recevant des comprimés de mycophénolate mofétil à une dose de 1 g deux fois par jour. Toutefois, les effets indésirables suivants, liés au traitement, ont été signalés chez $\geq 10\%$ des enfants et étaient plus fréquentes chez les enfants par rapport aux adultes, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans : diarrhée, anémie, leucopénie, septicémie et infection.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Tableau 4 Effets indésirables signalés à une fréquence ≥ 3 % et < 10 % chez des patients adultes traités par mycophénolate mofétil en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes

Système ou appareil	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Organisme entier	Distension abdominale, lésion accidentelle, frissons avec fièvre, kyste, œdème facial, syndrome grippal, hémorragie, hernie, malaise, douleur pelvienne	distension abdominale, cellulite, frissons avec fièvre, kyste, œdème facial, syndrome grippal, hémorragie, hernie, malaise, douleur cervicale, douleur pelvienne	abcès, cellulite, frissons avec fièvre, kyste, syndrome grippal, hémorragie, anomalie des épreuves de laboratoire, malaise, douleur cervicale
Appareil cardiovasculaire	angine de poitrine, fibrillation auriculaire, trouble cardiovasculaire, hypotension, palpitations, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, tachycardie, thrombose, vasodilatation	angine de poitrine, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, extrasystole, arrêt cardiaque, palpitations, pâleur, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, hypertension pulmonaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles supraventriculaires, syncope, vasospasme, extrasystole ventriculaire, tachycardie ventriculaire, augmentation de la pression veineuse	arythmie, thrombose artérielle, fibrillation auriculaire, bradycardie, palpitations, syncope, vasodilatation

Système ou appareil	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Appareil digestif	anorexie, œsophagite, flatulence, gastrite, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, candidose gastro-intestinale, gingivite, hyperplasie gingivale, hépatite, iléus, infection, anomalie des tests de la fonction hépatique, ulcères buccaux, trouble rectal	anorexie, dysphagie, œsophagite, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal, gingivite, hyperplasie gingivale, infection, jaunisse, atteinte hépatique, anomalie des tests de la fonction hépatique, méléna, trouble rectal, stomatite	dysphagie, œsophagite, gastrite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, iléus, infection, jaunisse, méléna, ulcères buccaux, nausées et vomissements, trouble rectal, ulcère gastrique
Système endocrinien	diabète, trouble parathyroïdien	syndrome de Cushing, diabète, hypothyroïdie	diabète
Sang et lymph	ecchymose, polycythémie	pétéchie, augmentation du temps de prothrombine, augmentation du temps de thromboplastine	trouble de la coagulation, ecchymose, pancytopenie, augmentation du temps de prothrombine
Métabolisme et nutrition	acidose, hausse de la phosphatase alcaline, hausse de la créatinine, déshydratation, hausse de la gammaglutamyl transpeptidase, hypercalcémie, hyperlipémie, hyperuricémie, hypervolémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hausse de la lactico-déshydrogénase, hausse de l'AST (SGOT),	cicatrisation anormale, hausse de la phosphatase alcaline, alcalose, déshydratation, goutte, hypocalcémie, hypochlorémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hypophosphatémie, hypovolémie, hypoxie, acidose respiratoire, soif, perte de poids	acidose, hausse de la phosphatase alcaline, déshydratation, hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperphosphatémie, hypervolémie, hyponatrémie, hypoxie, hypovolémie, hausse de l'AST (SGOT), hausse de l'ALT (SGPT), gain de poids, perte de poids

Système ou appareil	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
	hausse de l'ALT (SGPT), gain de poids		
Appareil locomoteur	arthralgie, trouble articulaire, crampes aux jambes, myalgie, myasthénie	arthralgie, trouble articulaire	arthralgie, crampes aux jambes, myalgie, myasthénie, ostéoporose
Système nerveux	anxiété, dépression, hypertonie, paresthésie, somnolence	convulsions, labilité émotionnelle, hallucinations, neuropathie, pensées anormales, vertiges	agitation, convulsions, délires, sécheresse buccale, hypertonie, hypoesthésie, neuropathie, psychose, pensées anormales, somnolence
Appareil respiratoire	asthme, bronchite, œdème pulmonaire, trouble pulmonaire, épanchement pleural, pneumonie, rhinite, sinusite	apnée, atélectasie, bronchite, épistaxis, hémoptysie, hoquet, œdème pulmonaire, néoplasme, douleur, pneumothorax, trouble respiratoire, augmentation des expectorations, altération de la voix	asthme, bronchite, épistaxis, hyperventilation, œdème pulmonaire, pneumothorax, trouble respiratoire, candidose respiratoire, rhinite
Peau et annexes cutanées	alopécie, dermatite fongique, hirsutisme, prurit, éruptions cutanées, néoplasme cutané bénin, carcinome cutané, trouble cutané, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, sudation	dermatite fongique, hémorragie, prurit, néoplasme cutané bénin, carcinome cutané, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, sudation	acné, dermatite fongique, hémorragie, hirsutisme, néoplasme cutané bénin, trouble cutané, ulcère cutané, éruption vésiculobulleuse
Organes des sens	amblyopie, cataracte (non précisée), conjonctivite	vision anormale, conjonctivite, surdité, trouble de l'oreille, douleur à l'oreille, hémorragie oculaire, acouphène, trouble de la	vision anormale, amblyopie, conjonctivite, surdité

Système ou appareil	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
		sécrétion des larmes	
Appareil génito-urinaire	albuminurie, dysurie, hydronéphrose, impuissance, douleur, pyélonéphrite, pollakiurie, trouble des voies urinaires	dysurie, hématurie, impuissance, insuffisance rénale, nycturie, trouble de la prostate, anomalie urinaire, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire	insuffisance rénale aiguë, dysurie, hématurie, insuffisance rénale, œdème scrotal, pollakiurie, incontinence urinaire

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Infections et infestations : infections causées par des protozoaires

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

Troubles sanguins et lymphatiques : érythroblastopénie, insuffisance médullaire

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactique, hypogammaglobulinémie

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

Troubles vasculaires : lymphocèle

Les effets indésirables suivants, non mentionnés ci-dessus, ont été signalés dans des essais cliniques et chez des patients traités par mycophénolate mofétil après la commercialisation du produit.

Troubles congénitaux : des malformations congénitales, y compris des malformations multiples, ont été signalées après la commercialisation du produit chez les enfants de patientes exposées au mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs au cours de la grossesse (voir [7.1 Populations particulières](#)). Les malformations les plus souvent signalées ont été les suivantes :

- anomalies du visage telles que fente labiale, fente palatine, micrognathie et hypertélorisme orbital;
- anomalies de l'oreille (p. ex. oreille externe ou moyenne anormalement formée ou absente) et de l'œil (p. ex. colobome, microphthalmie);
- anomalies digitales (p. ex. polydactylie, syndactylie, brachydactylie);
- anomalies cardiaques telles que communications interauriculaires ou inter-ventriculaires;
- anomalies de l'œsophage (p. ex. atrésie de l'œsophage);
- anomalies du système nerveux (p. ex. spina bifida).

Grossesses, période puerpérale et affections périnatales : des avortements spontanés ont été signalés chez des patientes exposées au mycophénolate mofétil (45 à 49 %), surtout lorsque l'exposition avait lieu pendant le premier trimestre (voir [7.1 Populations particulières](#)).

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

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

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

Des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LMP), parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par mycophénolate mofétil. Dans ces cas, les patients présentaient des facteurs de risque de LMP, notamment des traitements immunosuppresseurs et une altération de la fonction immunitaire.

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

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

Bronchiectasie : des cas de bronchiectasie chez des adultes et des enfants transplantés et traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs ont fait l'objet de rapports publiés. Des considérations visant à déterminer la présence de bronchiectasie doivent être prises en compte chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistant comme la toux, la dyspnée ou des infections respiratoires récurrentes. Dans certains rapports de cas publiés, la bronchiectasie était signalée en concomitance avec l'hypogammaglobulinémie.

Troubles généraux et réactions au site d'administration : un syndrome inflammatoire aigu (SIA) associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines a été observé ; il se caractérise par de la fièvre, des arthralgies, de l'arthrite, des douleurs musculaires et une élévation des marqueurs inflammatoires.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il est recommandé de ne pas administrer conjointement Mycophénolate Mofétil (mycophénolate mofétil) et l'azathioprine parce que ces deux médicaments ont la capacité d'entraîner une dépression médullaire et qu'une telle administration concomitante n'a pas été étudiée cliniquement.

Compte tenu de la réduction significative de la surface sous la courbe (SSC) de l'acide mycophénolique (AMP) par la cholestyramine, il convient de faire preuve de prudence dans l'administration concomitante de mycophénolate mofétil avec des médicaments interférant avec la recirculation entéro-hépatique en raison du potentiel de réduction de l'efficacité du mycophénolate mofétil.

Voir [7 Mises en garde et précautions](#).

Les patients doivent être avisés que durant le traitement par mycophénolate mofétil, les vaccins peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués. Les prescripteurs doivent se référer aux Lignes directrices canadiennes sur l'immunisation pour obtenir des conseils complémentaires.

Des études d'interaction médicamenteuse du mycophénolate mofétil ont été réalisées en vue de vérifier s'il interagit avec l'acyclovir, les antiacides, la cholestyramine, la cyclosporine A, le ganciclovir, le tacrolimus, les contraceptifs oraux et l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses avec les autres médicaments qui sont couramment administrés aux patients transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques n'a été effectuée. Mycophénolate mofétil n'a pas été administré de façon concomitante avec l'azathioprine.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments listés ci-dessous sont basés sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction.

Acyclovir : la co-administration du mycophénolate mofétil (1 g) et de l'acyclovir (800 mg) à 12 volontaires sains en bonne santé n'a pas entraîné de modification notable de la SSC et de la $C_{\max}$ de l'AMP. Toutefois, la SSC du GAMP a augmenté de 10,6 % et celle de l'acyclovir, de 21,9 %.

Comme la concentration plasmatique du GAMP augmente en présence d'une insuffisance rénale, tout comme la concentration de l'acyclovir, il se peut qu'il y ait compétition entre le mycophénolate et l'acyclovir ou son promédicament (par exemple, le valacyclovir) pour la sécrétion tubulaire, ce qui augmenterait davantage la concentration des deux médicaments.

Antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium, et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : l'absorption d'une dose unique de mycophénolate mofétil (2 g) a été réduite lorsque celle-ci a été administrée à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde prenant aussi Maalox® TC (10 mL quatre fois par jour). La C_{max} et la SSC de l'AMP étaient respectivement 38 % et 17 % plus faibles que dans les cas où le mycophénolate mofétil a été administré seul à des patients à jeun.

Mycophénolate mofétil peut être administré à des patients qui prennent des antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium, mais il est préférable que mycophénolate mofétil et l'antiacide ne soient pas pris simultanément. Une exposition réduite à l'AMP a également été observée lorsque des IPP, dont le lansoprazole et le pantoprazole, ont été administrés en concomitance avec mycophénolate mofétil. Ces données issues d'études de pharmacocinétique doivent être interprétées avec prudence, car les effets potentiels d'une exposition moindre à l'AMP (lorsque mycophénolate mofétil est administré en concomitance avec un IPP ou un antiacide) sur les paramètres d'efficacité, comme les taux de rejet ou la perte du greffon, n'ont pas été étudiés.

Cholestyramine : après l'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des patients sains en bonne santé prétraités par 4 g de cholestyramine trois fois par jour pendant quatre jours, la SSC de l'AMP a diminué de 40 % en moyenne. Cette baisse concorde avec la perturbation du cycle entéro-hépatique par la liaison irréversible du GAMP recirculant à la cholestyramine, au niveau de l'intestin. L'administration en intraveineuse (I.V) de mycophénolate mofétil comporte un certain degré de circulation entéro-hépatique. La co-administration de mycophénolate mofétil et de cholestyramine ou d'autres agents pouvant interférer avec le cycle entéro-hépatique n'est donc pas recommandé.

Cyclosporine : Mycophénolate mofétil a été étudié avec Sandimmune® mais pas avec la formulation Neoral®. La pharmacocinétique de la cyclosporine (Sandimmune®) (à des doses de 275 à 415 mg/jour) n'a pas été modifiée à la suite de l'administration de doses uniques et de doses multiples (deux fois par jour) de 1,5 g de mycophénolate mofétil chez 10 patients transplantés rénaux stables. La SSC_{0-12} et la C_{max} moyennes ($\pm$ ET) de la cyclosporine après 14 jours de doses multiples de mycophénolate mofétil étaient respectivement de 3 290 ($\pm$ 822) ng•h/mL et de 753 ($\pm$ 161) ng/mL, par rapport à 3 245 ($\pm$ 1 088) ng•h/mL et 700 ($\pm$ 246) ng/mL une semaine avant l'administration du mycophénolate mofétil. L'effet de la cyclosporine sur la pharmacocinétique du mycophénolate mofétil n'a pu être évalué dans cette étude, mais les concentrations plasmatiques d'AMP étaient semblables à celles des volontaires sains. La cyclosporine A interfère avec le cycle entéro-hépatique de l'AMP, ce qui entraîne une réduction de l'exposition à l'AMP de 30 à 50 % chez les patients transplantés rénaux traités par mycophénolate mofétil et la cyclosporine A (CsA), comparativement aux patients recevant le sirolimus ou le bélatacept en association avec des doses semblables de mycophénolate mofétil.

À l'inverse, des changements d'exposition à l'AMP doivent être attendus lors du passage d'un traitement par la cyclosporine A à l'un des traitements immunosuppresseurs qui n'interfèrent pas avec le cycle entéro-hépatique de l'AMP (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

Médicaments ayant un effet sur la glycuconjugaison

L'administration concomitante de médicaments inhibant la glycuconjugaison de l'AMP peut augmenter l'exposition à l'AMP (par exemple, une augmentation de la $SSC_{0-\infty}$ de l'AMP de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante d'isavuconazole). Il est donc recommandé de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec mycophénolate mofétil.

Ganciclovir : à la suite de l'administration de doses uniques à 12 patients transplantés rénaux stables, aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le mycophénolate mofétil (1,5 g) et le ganciclovir i.v. (5 mg/kg). La SSC et la C_{max} moyennes ($\pm$ ET) du ganciclovir ($n = 10$) étaient respectivement de 54,3 ($\pm$ 19,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ et de 11,5 ($\pm$ 1,8) $\mu\text{g/mL}$ après la co-administration des deux médicaments, comparativement à 51,0 ($\pm$ 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ et 10,6 ($\pm$ 2,0) $\mu\text{g/mL}$ après l'administration du ganciclovir en I.V. seul. La SSC et la C_{max} moyennes ($\pm$ ET) de l'AMP ($n = 12$) après la co-administration étaient respectivement de 80,9 ($\pm$ 21,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ et de 27,8 ($\pm$ 13,9) $\mu\text{g/mL}$, par rapport à 80,3 ($\pm$ 16,4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ et 30,9 ($\pm$ 11,2) $\mu\text{g/mL}$ après l'administration du mycophénolate mofétil seul.

Par conséquent, aucune modification substantielle de la pharmacocinétique de l'AMP n'est anticipée et un ajustement de la posologie de mycophénolate mofétil n'est pas nécessaire. Cependant, comme la concentration plasmatique du GAMP augmente en présence d'une insuffisance rénale, à l'instar de celle du ganciclovir, il est possible qu'il y ait compétition entre les deux médicaments pour la sécrétion tubulaire, ce qui augmenterait davantage la concentration des deux médicaments.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale qui reçoivent conjointement du mycophénolate mofétil et du ganciclovir ou son promédicament (comme le valganciclovir) doivent être observés de près et le respect des recommandations posologiques du ganciclovir ou de son promédicament (comme le valganciclovir) s'imposent.

Rifampicine : après correction en fonction de la dose, une réduction de 70 % de l'exposition à l'AMP ($SSC_{0-12\text{ h}}$) a été observée lors de l'administration concomitante de rifampicine chez un seul patient, après une transplantation cœur-poumon.

Il est donc recommandé de surveiller les taux d'exposition à l'AMP et d'ajuster les doses de mycophénolate mofétil en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance.

Tacrolimus : l'exposition au tacrolimus administré en concomitance mycophénolate mofétil n'a eu aucun effet sur la SSC ni sur la C_{max} de l'AMP chez les patients transplantés hépatiques. Une étude récente menée auprès de patients recevant une greffe rénale a donné lieu à des constatations semblables.

Il a été montré que chez les patients ayant subi une transplantation rénale, la concentration de tacrolimus ne semblait pas être modifiée par le mycophénolate mofétil.

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

Telmisartan : l'administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétil a entraîné une réduction d'environ 30 % des concentrations d'AMP. Le telmisartan affecte l'élimination de l'AMP par une hausse de l'expression des PPAR gamma (récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyssomes), qui à son tour amène une expression accrue de l'enzyme UGT1A9 et stimule la glycuconjugaison. L'expérience avec la co-administration de mycophénolate mofétil et de telmisartan est limitée. La prudence est de mise lorsque le mycophénolate mofétil est administré en concomitance avec le telmisartan, et il faut envisager de surveiller les concentrations de mycophénolate mofétil.

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

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

Les propriétés pharmacocinétiques des contraceptifs oraux n'a pas été affectée de manière cliniquement pertinente par la co-administration de mycophénolate mofétil.

Bien que ces études démontrent l'absence d'une interaction pharmacocinétique notable, on ne peut exclure la possibilité de changements dans la pharmacocinétique du contraceptif oral qui peut diminuer son efficacité s'il est pris conjointement avec mycophénolate mofétil à long terme.

Antibiotiques : les antibiotiques agissant contre les bactéries productrices de β-glucuronidase présentes dans l'intestin (p. ex. les antibiotiques des classes suivantes : aminoglycosides, céphalosporines, fluoroquinolones et pénicillines) peuvent interférer avec le cycle entéro-hépatique du GAMP ou de l'AMP, entraînant une exposition générale réduite à l'AMP (voir [Z Mises en garde et précautions](#)).

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

L'administration concomitante de mycophénolate mofétil et de tout antibiotique séparément n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique à l'AMP.

En revanche, l'exposition systémique (SSC) à l'AMP était réduite respectivement de 10 %, de 19 % et de 33 % après l'administration d'une dose unique de mycophénolate mofétil en concomitance avec la norfloxacine, le métronidazole et la norfloxacine en association avec le métronidazole, (différences statistiquement significatives uniquement lorsqu'on compare l'association norfloxacine-métronidazole aux valeurs initiales [$p = 0,01$])

Ciprofloxacine ou amoxicilline en association avec de l'acide clavulanique : on a observé des réductions de 54 % des concentrations de l'AMP entre deux administrations (période de creux) de MMF chez des patients transplantés rénaux dans les jours suivant immédiatement le début d'un traitement par voie orale par la ciprofloxacine ou l'amoxicilline en association avec de l'acide clavulanique. Cet effet avait tendance à diminuer avec la poursuite du traitement antibiotique, et à cesser une fois ce traitement terminé.

Le changement noté dans les concentrations de l'AMP entre deux administrations de MMF peut ne pas refléter avec exactitude les variations dans l'exposition globale à l'AMP; la pertinence clinique de ces observations n'est donc pas claire.

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plante médicinale n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

Le MMF a inhibé les réponses inflammatoires d'origine immune chez des modèles animaux; il a également inhibé la formation de tumeurs et prolongé la survie dans des modèles murins de greffes de tumeur.

Après administration orale, le MMF est absorbé rapidement et est hydrolysé en AMP, le métabolite actif. L'AMP est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine-monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et, de ce fait, il inhibe la voie de synthèse *de novo* du nucléotide dérivé de la guanosine sans incorporation dans l'ADN. Comme la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes B est essentiellement tributaire de la synthèse *de novo* des purines, tandis que les autres cellules peuvent utiliser des voies détournées, l'AMP a des effets cytostatiques puissants sur les lymphocytes.

L'AMP inhibe la réponse proliférative des lymphocytes T et des lymphocytes B à une stimulation allospécifique et à une stimulation par des mitogènes. L'adjonction de guanosine ou de désoxyguanosine annule les effets cytostatiques de l'AMP sur les lymphocytes. L'AMP s'oppose également à la formation d'anticorps par les lymphocytes B. L'AMP prévient la glycosylation des glycoprotéines lymphocytaires et monocytaires intervenant dans l'adhésion intercellulaire aux cellules endothéliales et peut empêcher la mobilisation des leucocytes aux foyers d'inflammation ainsi que le rejet des greffes.

Le MMF n'a pas inhibé les étapes initiales de l'activation des mononucléaires périphériques chez l'humain, comme la production d'interleukine-1 (IL-1) et d'interleukine-2 (IL-2), mais il a bloqué le couplage de ces réponses à la synthèse de l'ADN et à la prolifération.

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

Suivant l'administration orale ou intraveineuse, le MMF est rapidement et complètement biotransformé en AMP, le métabolite actif.

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

Absorption

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

Effet des aliments : la nourriture (27 g de gras, 650 calories) n'a pas influencé le degré d'absorption (SSC de l'AMP) du MMF lorsque celui-ci a été administré à raison de 1,5 g deux fois par jour à des patients transplantés rénaux. Toutefois, la $C_{\max}$ de l'AMP a diminué de 40 % en présence d'aliments (voir [4 Posologie et administration](#)).

Distribution

Le volume apparent de distribution moyen ($\pm$ ET) de l'AMP chez 12 volontaires sains en bonne santé a été d'environ 3,6 ($\pm$ 1,5) l/kg après administration i.v. et d'environ 4,0 ($\pm$ 1,2) l/kg après administration orale. Aux concentrations cliniquement pertinentes, l'AMP est lié à 97 % à l'albumine plasmatique. Le GAMP est lié à 82 % à l'albumine plasmatique aux concentrations de GAMP normalement rencontrées chez les patients transplantés rénaux stables; cependant, à des concentrations plus élevées de GAMP (comme celles qui sont observées chez les patients ayant une insuffisance rénale ou dont la fonction du greffon est retardée), le taux de liaison de l'AMP peut être réduit par suite de la compétition entre le GAMP et l'AMP pour la fixation aux protéines. Le rapport moyen entre la concentration de radioactivité dans le sang et la concentration dans le plasma se situait aux alentours de 0,6, ce qui indique une faible diffusion de l'AMP et du GAMP dans les éléments figurés du sang.

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

Métabolisme

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

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

Les pics secondaires de la courbe de la concentration plasmatique de l'AMP en fonction du temps sont généralement observés entre 6 et 12 heures après la prise du médicament.

L'administration concomitante de cholestyramine (4 g, trois fois par jour) a réduit d'environ 40 % la SSC de l'AMP (essentiellement à la suite de la baisse de la concentration dans la partie terminale de la courbe). Ces observations laissent supposer que la réabsorption par le biais du cycle entéro-hépatique contribue à la concentration plasmatique de l'AMP.

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet systématique sur la pharmacocinétique de l'AMP. La SSC moyenne de l'AMP a augmenté de 50 % chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ($FG < 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), mais les fluctuations autour de la moyenne étaient considérables. La SSC moyenne du GAMP a été multipliée par un facteur de 3 à 6 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Élimination

Une quantité négligeable du médicament est éliminée dans l'urine sous forme d'AMP (< 1 % de la dose). Après l'administration orale de MMF radiomarké, toute la dose administrée est récupérée; 93 % de la dose se retrouvait dans l'urine et 6 % dans les selles. La majeure partie (environ 87 %) de la dose est éliminée dans l'urine sous forme de GAMP. Aux concentrations observées en clinique, l'AMP n'est pas éliminée par l'hémodialyse. De même, les concentrations de GAMP observées en clinique ne sont pas modifiées par l'hémodialyse, mais à des concentrations plasmatiques supérieures à 100 µg/mL, de faibles quantités sont éliminées.

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

Les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparativement à celles observées immédiatement après la transplantation.

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'AMP et du GAMP ont été évalués chez 55 enfants (de 1 à 18 ans) qui recevaient une suspension orale de mycophénolate mofétil à raison de 600 mg/m² deux fois par jour (jusqu'à concurrence de 1 g deux fois par jour) après une allogreffe rénale. Cette dose a produit, chez ces enfants, des valeurs de la SSC de l'AMP qui étaient similaires à celles qu'on avait observées chez des adultes recevant des comprimés de mycophénolate mofétil à une dose de 1 g deux fois par jour peu après une greffe rénale.

Chez l'adulte, les valeurs de la SSC de l'AMP constatées peu après la greffe étaient environ 45 % à 53 % plus faibles que celles observées longtemps après la greffe (> 3 mois). Chez les patients de 1 à 18 ans, la SSC de l'AMP était similaire, qu'elle soit mesurée peu après ou longtemps après la greffe.

- **Personnes âgées**

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

- **Sexe**

Les données issues de plusieurs études ont été compilées pour examiner s'il y avait des différences liées au sexe dans la pharmacocinétique de l'AMP (les données ont été ajustées en fonction d'une dose orale de 1 g). La SSC₀₋₁₂ moyenne (± ET) de l'AMP était de 32,0 (± 14,5) µg•h/mL pour les hommes (n = 79) et de 36,5 (± 18,8) µg•h/mL pour les femmes (n = 41), tandis que la C_{max} moyenne (± ET) de l'AMP était de 9,96 (± 6,19) µg/mL chez les patients de sexe masculin et de 10,6 (± 5,64) µg/mL chez les patients de sexe féminin. Ces différences ne sont pas cliniquement significatives.

Pharmacocinétique chez des patients volontaires sains et des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques

Le tableau ci-dessous illustre les paramètres pharmacocinétiques moyens (± ET) de l'AMP après l'administration orale de doses uniques de MMF à des volontaires sains en bonne santé et de doses multiples à des patients transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques. Peu après la transplantation (moins de 40 jours après), la SSC moyenne de l'AMP des patients receveurs de greffe en question était 30 % moins élevée que celle observée longtemps après (3 à 6 mois

après), tandis que la $C_{\max}$ était environ 40 % moins élevée. C'est ce qu'on appelle la non-stationnarité de la pharmacocinétique de l'AMP.

Chez les patients transplantés rénaux, les valeurs de la SSC de l'AMP obtenues après l'administration intraveineuse de 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour au début de la période qui suit la transplantation rénale sont comparables aux valeurs obtenues après l'administration orale de 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Chez les patients transplantés hépatiques, l'administration intraveineuse de 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour suivie de 1,5 g de mycophénolate mofétil par voie orale permet d'obtenir des valeurs de la SSC de l'AMP semblables à celles que l'on retrouve chez les patients transplantés rénaux prenant 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour.

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

	Dose/Voie	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	SSC_{totale} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
Volontaires sain (dose unique)	1 g/orale	0,80 ($\pm$ 0,36) (N = 129)	24,5 ($\pm$ 9,5) (N = 129)	63,9 ($\pm$ 16,2) (N = 117)
Transplantés rénaux (deux fois par jour) Temps écoulé après la transplantation	Dose/Voie	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	SSC_{0-12} sur l'intervalle posologique ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
5 jours	1 g/i.v.	1,58 ($\pm$ 0,46) (N = 31)	12,0 ($\pm$ 3,82) (N = 31)	40,8 ($\pm$ 11,4) (N = 31)
6 jours	1 g/orale	1,33 ($\pm$ 1,05) (N = 31)	10,7 ($\pm$ 4,83) (N = 31)	32,9 ($\pm$ 15,0) (N = 31)
Peu après (< 40 jours)	1 g/orale	1,31 ($\pm$ 0,76) (N = 25)	8,16 ($\pm$ 4,50) (N = 25)	27,3 ($\pm$ 10,9) (N = 25)

	Dose/Voie	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	SSC _{totale} (µg•h/mL)
Peu après (< 40 jours)	1,5 g/orale	1,21 (± 0,81) (N = 27)	13,5 (± 8,18) (N = 27)	38,4 (± 15,4) (N = 27)
Longtemps après (> 3 mois)	1,5 g/orale	0,90 (± 0,24) (N = 23)	24,1 (± 12,1) (N = 23)	65,3 (± 35,4) (N = 23)
Transplantés cardiaques (deux fois par jour) Temps écoulé après la transplantation	Dose/Voie	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	SSC ₀₋₁₂ sur l'intervalle posologique (µg•h/mL)
Peu après (la veille du congé de l'hôpital)	1,5 g/orale	1,8 (± 1,3) (N = 11)	11,5 (± 6,8) (N = 11)	43,3 (± 20,8) (N = 9)
Longtemps après (> 6 mois)	1,5 g/orale	1,1 (± 0,7) (N = 52)	20,0 (± 9,4) (N = 52)	54,1* (± 20,4) (N = 49)
Transplantés hépatiques (deux fois par jour) Temps écoulé après la transplantation	Dose/Voie	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	SSC ₀₋₁₂ durant l'intervalle posologique (µg•h/mL)
4–9 jours	1,0 g/i.v.	1,50 (± 0,517) (N = 22)	17,0 (± 12,7) (N = 22)	34,0 (± 17,4) (N = 22)
Peu après	1,5 g/orale	1,15	13,1	29,2

	Dose/Voie	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	SSC _{totale} (µg•h/mL)
(5–8 jours)		(± 0,432) (N = 20)	(± 6,76) (N = 20)	(± 11,9) (N = 20)
Longtemps après (3 mois)	1,5 g/orale	1,44 (± 1,03) (N = 9)	16,3 (± 11,9) (N = 9)	38,6 (± 10,8) (N = 9)
Longtemps après (> 6 mois)	1,5 g/orale	1,37 (± 0,477) (N = 9)	19,6 (± 9,86) (N = 9)	52,5 (± 14,4) (N = 9)

*Les valeurs de la SSC_{0–12} sont extrapolées à partir des données sur les échantillons prélevés pendant 4 heures.

- **Retard de fonctionnement du greffon rénal après la transplantation**

Chez les patients dont la fonction du greffon rénal a été retardée après une transplantation, la SSC_{0–12} moyenne de l'AMP était sensiblement la même, mais la SSC_{0–12} du GAMP était de 2 à 3 fois plus élevée que chez les patients transplantés n'affichant pas de retard dans la fonction du greffon rénal. Dans les trois études pivots sur la prévention du rejet, un retard dans la fonction du greffon a été observé chez 298 des 1 483 patients (20 %). Bien que l'incidence de certains effets indésirables (anémie, thrombopénie, hyperkaliémie) soit plus élevée quand il y a un retard dans la fonction du greffon qu'en l'absence d'un tel retard, ces événements n'étaient pas plus fréquents avec mycophénolate mofétil qu'avec l'azathioprine ou un placebo. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez ces patients, mais une surveillance étroite s'impose (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Retard de fonctionnement du greffon rénal après la transplantation](#)).

- **Hémodialyse**

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

- **Insuffisance rénale et insuffisance hépatique**

Le tableau ci-après résume les paramètres pharmacocinétiques moyens (± ET) de l'AMP à la suite de l'administration de doses orales uniques de MMF à des patients souffrant d'insuffisance rénale et hépatique, et n'ayant pas subi de transplantation.

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

Insuffisance rénale (nombre de patients)	Dose	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	SSC₀₋₉₆ (µg•h/mL)
Volontaires sains FG > 80 mL/min/1,73 m ² (N = 6)	1 g	0,75 (± 0,27)	25,3 (± 7,99)	45,0 (± 22,6)
Insuffisance rénale légère FG 50–80 mL/min/1,73 m ² (N = 6)	1 g	0,75 (± 0,27)	26,0 (± 3,82)	59,9 (± 12,9)
Insuffisance rénale modérée FG 25–49 mL/min/1,73 m ² (N = 6)	1 g	0,75 (± 0,27)	19,0 (± 13,2)	52,9 (± 25,5)
Insuffisance rénale grave FG < 25 mL/min/1,73 m ² (N = 7)	1 g	1,00 (± 0,41)	16,3 (± 10,8)	78,6 (± 46,4)
Insuffisance hépatique (nombre de patients)	Dose	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	SSC₀₋₄₈ (µg•h/mL)
Volontaires sains (N = 6)	1 g	0,63 (± 0,14)	24,3 (± 5,73)	29,0 (± 5,78)
Cas de cirrhose alcoolique (N = 18)	1 g	0,85 (± 0,58)	22,4 (± 10,1)	29,8 (± 10,7)

- **Insuffisance hépatique**

Dans une étude où des doses uniques (1 g par voie orale) ont été administrées à 18 volontaires porteurs d'une cirrhose alcoolique et à 6 volontaires sains, les processus de glycuconjugaison hépatique de l'AMP ont semblé relativement peu influencés par une atteinte du parenchyme hépatique quand on a comparé les paramètres pharmacocinétiques des deux groupes de patients.

Il faut toutefois noter que, pour des raisons qu'on ignore, la SSC était environ 50 % moindre chez les volontaires sains de cette étude que chez les volontaires sains des autres études, ce qui complique la comparaison entre les volontaires cirrhotiques et les volontaires sains. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus varient probablement selon la nature et la cause de l'affection. Dans une étude où des doses uniques intraveineuses (1 g) ont été administrées à 6 volontaires porteurs d'une cirrhose alcoolique, la SSC de l'AMP était de 44,1 µg•h/mL (± 15,5).

- **Insuffisance rénale**

Dans une étude sur des doses uniques, on a administré du MMF sous forme de capsule ou par perfusion intraveineuse de 40 minutes. Après l'administration orale, la SSC moyenne de l'AMP plasmatique était à peu près 75 % plus élevée chez les volontaires ayant une insuffisance rénale

chronique grave (filtration glomérulaire [FG] < 25 mL/min/1,73 m²) que chez les volontaires sains (FG > 80 mL/min/1,73 m²).

Toutefois, la SSC moyenne du GAMP après l'administration de doses uniques était de 3 à 6 fois plus élevée chez les volontaires présentant une insuffisance rénale grave que chez les volontaires ayant une insuffisance rénale légère ou les volontaires sains en bonne santé, ce qui cadre avec l'élimination rénale du GAMP. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'exposition à long terme à ce niveau de GAMP. Après une seule dose (1 g) en intraveineuse à quatre volontaires ayant une insuffisance rénale chronique grave (FG < 25 mL/min/1,73 m²), la SSC de l'AMP plasmatique était de 62,4 µg•h/mL (± 19,3). L'administration de doses multiples de MMF à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique grave n'a pas été étudiée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Insuffisance rénale](#)).

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

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Suspension orale : conserver la poudre sèche entre 15 et 30 °C.

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement devrait être minimisée. Les médicaments ne doivent pas être éliminés dans les eaux usées, et il faut éviter de les jeter avec les ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de collecte » s'ils sont disponibles dans votre région.

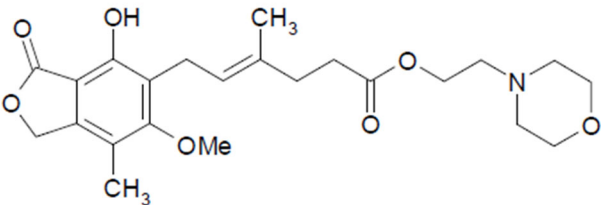
12 Particularités de manipulation du produit

Les patients doivent également éviter d'inhaler la poudre contenue dans la suspension orale de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (avant reconstitution) ou d'y exposer leur peau ou leurs muqueuses. En cas de déversement, essuyer à l'aide de papier absorbant imbibé d'eau pour éliminer la poudre ou la suspension renversée. Il est recommandé de porter des gants jetables pendant la reconstitution, ainsi que lors du nettoyage de la surface extérieure du flacon et du bouchon, et de la table après la reconstitution.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune	Mycophénolate Mofétil
Nom chimique	2-morpholinoéthyl (E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-méthyl-4-
Formule moléculaire et masse moléculaire	$C_{23}H_{31}NO_7$ 433,50 g/mol
Formule structurelle	
Propriétés physicochimiques	Le mycophénolate mofétil est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé.

Caractéristiques du produit

Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau ; librement soluble dans le diméthyle sulfoxyde, le diméthyle formamide, l'acétone et le toluène ; très soluble en chloroforme ; soluble dans le méthanol, l'acétonitrile et l'acétate de n-butyle ; Peu soluble dans de l'alcool déshydraté et de l'acétate d'éthyle. Il est peu soluble dans un tampon à pH 1,2 ; très légèrement soluble dans un tampon de pH 4,5 et pratiquement insoluble dans un tampon de pH 6,8 et 8,0.
Valeurs de PKa et pH	pKa = 6,91 pH (1 % dans l'eau) = environ 6,7
Coefficient de partage	La valeur du Log P (n-octanol : eau) du Mycophénolate Mofétil est de 2,5.
Point de fusion	Entre 94°C et 98°C

Le nom chimique du mycophénolate mofétil est 2-morpholinoéthyl (E) 6-(1, 3-dihydro-4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-méthyl-4-hexenoate. Sa formule moléculaire est $C_{23}H_{31}NO_7$ et un poids moléculaire de 433,50.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

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

Transplantation rénale

Adultes

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

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

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

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

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

Étude européenne/ canadienne/australienne (N = 503)	mycophénolate mofétil 2 g/jour (N = 173)	mycophénolate mofétil 3 g/jour (N = 164)	Azathioprine 100–150 mg/jour (N = 166 patients)
Tous les échecs thérapeutiques	38,2 %	34,8 %	50,0 %
Abandon prématuré sans rejet aigu préalable*	13,9 %	15,2 %	10,2 %
Épisode de rejet confirmé par biopsie durant le traitement	19,7 %	15,9 %	35,5 %

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

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

Les incidences cumulatives de perte du greffon et de décès à 12 mois sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Aucun avantage du mycophénolate mofétil en ce qui concerne la perte du greffon et la mortalité des patients n'a été établi. Numériquement, les patients qui ont reçu mycophénolate mofétil à raison de 2 ou 3 g par jour ont obtenu de meilleurs résultats que les témoins dans les trois études; les résultats ont été supérieurs chez les patients recevant 2 g/jour de mycophénolate mofétil que chez les patients recevant 3 g/jour de mycophénolate mofétil dans deux des trois études. Les taux de perte du greffon et de décès à un an ont été médiocres chez les patients de tous les groupes qui ont abandonné le traitement prématurément.

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

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

Enfants

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

Le mycophénolate mofétil a été bien toléré par les enfants (voir [8 Effets indésirables](#)), et ses propriétés pharmacocinétiques étaient similaires à celles notées chez des patients adultes recevant du mycophénolate mofétil sous forme de capsules à la dose de 1 g deux fois par jour (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [Populations et états pathologiques particuliers](#), [Enfants et adolescents](#)). Le taux de rejet confirmé par biopsie était similaire dans tous les groupes d'âge (3 mois à < 6 ans, 6 à < 12 ans, 12 à 18 ans). Le taux global de rejet confirmé par biopsie à 6 mois et l'incidence de perte du greffon et de décès combinés à 12 mois étaient similaires aux taux observés chez les patients transplantés rénaux adultes.

Transplantation cardiaque

Une étude multicentrique, parallèle, comparative, randomisée et à double insu a été menée chez des patients receveurs d'une première greffe cardiaque dans 20 centres aux États-Unis, 1 centre au Canada, 5 centres en Europe et 2 centres en Australie. Le nombre total de patients inscrits était de 650 : 72 patients n'ont pas reçu de médicament à l'étude et 578 patients en ont reçu un.

Les patients ont reçu du mycophénolate mofétil à raison de 1,5 g deux fois par jour (n = 289) ou de l'azathioprine à raison de 1,5–3 mg/kg/jour (n = 289), en association avec la cyclosporine

(Sandimmune® ou Neoral®) et des corticostéroïdes comme traitement immunosuppresseur d'entretien.

Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants : (1) proportion de patients qui ont subi au moins un rejet confirmé par biopsie de l'endomyocarde et qui présentaient des anomalies hémodynamiques, qui ont dû recevoir une autre greffe ou qui sont décédés au cours des 6 mois suivant la transplantation et (2) proportion de patients qui sont décédés ou qui ont dû recevoir une autre greffe au cours des 12 mois suivant la transplantation. Les patients qui ont prématurément abandonné le traitement ont été suivis pendant une période pouvant atteindre 6 mois pour ce qui est du rejet de l'allogreffe, et pendant un an pour ce qui est des décès.

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

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

Tableau 9 **Étude sur la transplantation cardiaque**
Rejet à 6 mois
Décès ou re-transplantation à 1 an

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

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

Transplantation hépatique

Une étude multicentrique, parallèle, comparative, randomisée et à double insu a été menée chez des patients receveurs d'une première greffe hépatique dans 16 centres aux États-Unis, 2 centres au Canada, 4 centres en Europe et 1 centre en Australie. Le nombre total de patients inscrits était de 565.

Les patients ont reçu du mycophénolate mofétil par voie intraveineuse à raison de 1 g deux fois par jour pendant un maximum de 14 jours suivi de 1,5 g de mycophénolate mofétil par voie orale deux fois par jour ou de l'azathioprine à raison de 1–2 mg/kg/jour, par voie intraveineuse puis par voie orale, en association avec la cyclosporine (Neoral®) et des corticostéroïdes comme traitement immunosuppresseur d'entretien.

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

Tableau 10 Étude sur la transplantation hépatique
Rejet à 6 mois/Décès ou re-transplantation à 1 an

	AZA N =287	Mycophénolate mofétil N = 278
Rejet traité et confirmé par biopsie à 6 mois	137 (47,7 %)	106 (38,1 %)
Décès ou re-transplantation à 1 an	42 (14,6 %)	39 (14,0 %)

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Études comparatives de biodisponibilité

Il a été démontré qu'il y a bioéquivalence entre le comprimé à 500 mg (x 2) et la capsule à 250 mg (x 4) en ce qui concerne l'ampleur de l'absorption (SSC) et le taux d'absorption (T_{max}). Le Tableau 11 montre les paramètres pharmacocinétiques de l'AMP après l'administration orale de MMF à des patients transplantés rénaux.

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

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

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

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

Tableau 12 Tableau résumant les données comparatives sur la biodisponibilité pour l'acide mycophénolique après l'administration de 1 000 mg/5 mL de Mycophénolate Mofétil en suspension orale ou de 4 capsules à 250 mg chez des volontaires sains

Paramètre	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Test (suspension à 200 mg/mL)	Référence (capsule de 250 mg)	
SSCT (µg•h/mL)	64,0 65,9 (25,2)	60,8 62,6 (24,9)	104,8
SSCI (µg•h/mL)	68,7 70,5 (23,4)	66,7 68,8 (25,6)	102,6
C _{max} (µg/mL)	27,6 28,4 (25,0)	25,7 27,1 (34,5)	106,3

Paramètre	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Test (suspension à 200 mg/mL)	Référence (capsule de 250 mg)	
$T_{\max}^*$ (h)	0,67 (64,0)	0,83 (42,6)	--
$T_{1/2}^*$ (h)	16,5 (21,9)	19,2 (108)	--

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

Une étude comparative de biodisponibilité, en double aveugle, randomisée, à deux voies, à dose unique et croisée, a été menée entre la poudre pour suspension orale MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL 200 mg/mL (Marcan Pharmaceuticals Inc.), avec la poudre pour suspension orale ^{Pr}CellCept® 200 mg/mL (Hoffmann-La Roche Ltd.), chez des sujets adultes en bonne santé, hommes et femmes, à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité issues des 41 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

Acide mycophénolique (5 mL x 200 mg/mL) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % ⁵
AUC _T (ng·hr/mL)	58000,38 59975,82 (25,20)	58690,64 60757,74 (26,24)	98,8	94,4 – 103,4
AUC _I (ng·hr/mL)	60603,03 62598,91 (24,76)	61361,83 63510,22 (25,99)	98,8	94,4 – 103,3
C _{max} (ng/mL)	28257,54 30373,84 (34,96)	28243,75 31079,94 (38,49)	100,0	91,7 – 109,2
$T_{\max}^3$ (hr)	0,50 (0,33 – 2,02)	0,67 (0,33 – 2,50)	-	-
$T_{1/2}^4$ (hr)	11,57 (36,15)	10,87 (36,79)	-	-

¹ MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (poudre pour suspension orale de mycophénolate mofétile), 200 mg/mL (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

² ^{Pr}CellCept® (poudre pour suspension orale de mycophénolate mofétile), 200 mg/mL (Hoffmann-La Roche Limited)

³ Exprimé uniquement sous forme de médiane (intervalle)

⁴ Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Pharmacologie animale

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

L'effet du MMF sur la prévention du rejet et la régression du rejet en cours a été étudié dans plusieurs modèles expérimentaux d'allogreffes.

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

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

On a également examiné la capacité du MMF de faire régresser le rejet aigu en cours dans un modèle canin d'allogreffe rénale. On a procédé à des allogreffes rénales chez des chiennes hybrides ayant subi une néphrectomie bilatérale. Tous les animaux ont reçu un traitement immunosuppresseur de base (10 mg de MMF, 5 mg de CsA et 0,1 mg/kg/jour de MP, par voie orale), qui s'était antérieurement révélé insuffisant pour prévenir le rejet des greffes rénales, mais suffisant pour ralentir le processus de rejet. Le rejet a été défini par une hausse de 50 % ou plus du taux de créatinine sérique par rapport au plus faible taux observé durant la première semaine suivant l'intervention. Avant d'entreprendre le traitement antirejet, on a procédé à une biopsie rénale percutanée pour confirmer le rejet.

Au moment du rejet, les animaux expérimentaux ont reçu une thérapie de sauvetage consistant soit en 80 mg/kg/jour de MMF deux fois par jour pendant trois jours (groupe expérimental) ou en un bolus de MP - 14 mg/kg le premier jour, 7 mg/kg le deuxième jour et 3,5 mg/kg le troisième jour (groupe témoin). Le traitement terminé, on a augmenté l'immunosuppression, administrant 20 mg/kg de MMF et les mêmes doses de CsA et de MP.

Tous les animaux témoins (n = 11) sont décédés à la suite du rejet (SMG = 19 jours). Dans le groupe expérimental, le MMF a réussi à faire régresser le rejet aigu en cours chez 14 des 16 chiennes (87,5 %). La régression du processus de rejet a été confirmée par biopsie et par le retour à la normale du taux de créatinine.

Le traitement antirejet par le MMF a entraîné une lymphopénie qui a duré environ quatre semaines; les enzymes hépatiques telles que l'AST (SGOT), l'ALT (SGPT) et la phosphatase alcaline ont subi une hausse minime durant les deux premières semaines suivant le traitement. Au cours du traitement de sauvetage par le MMF, on a noté des effets secondaires gastro-intestinaux, notamment des vomissements et de la diarrhée.

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

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

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

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

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

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

Survie des xénogreffes cardiaques chez les primates

Des singes cynomolgus ont servi de donneurs à des babouins présentant une compatibilité ABO et une incompatibilité croisée pour les lymphocytes B.

Les singes ont été répartis en quatre groupes : groupe 1 — aucune immunosuppression; groupe 2 — 15 mg/kg/jour de CsA par voie i.m. à partir de la veille de l'intervention + 0,8 mg/kg/jour d'acétate de méthylprednisolone par voie i.m.; groupe 3 — même traitement que le groupe 2 + 4 mg/kg/jour d'azathioprine par voie orale à partir du 21^e jour avant l'opération; groupe 4 — même traitement que le groupe 3 + 70 mg/kg/jour de MMF oral au lieu de l'azathioprine.

Les babouins du groupe 1 (n = 4, témoins non traités) ont eu une SMG de 9 jours (extrêmes de 8 et 10 jours). Dans les animaux du groupe 2, recevant l'association CsA-stéroïdes (n = 6), la durée de survie moyenne a été de 77 jours (extrêmes de 16 et 200 jours). Le tableau histologique des cœurs greffés subissant un rejet précoce était semblable à celui du groupe 1. Les greffons cardiaques affichant une survie prolongée avaient un aspect histologique correspondant à des épisodes répétés de rejet : cicatrisation et remplacement graduel du myocarde par du tissu conjonctif. On a procédé à une biopsie des greffons 1, 2, 4, 8 et 12 semaines après la transplantation chez les groupes 3 et 4 et à une biopsie de contrôle une semaine après le traitement du rejet. Dans le groupe 3 (n = 5), la survie moyenne a été de 94 jours (extrêmes de 3 et 392 jours). Des stéroïdes à forte dose ont fait régresser quatre des neuf épisodes de rejet. Une globuline antithymocytes, à raison de 10 mg/kg/jour par voie intraveineuse, a fait régresser deux des quatre épisodes de rejet rebelle aux stéroïdes. Même si elles ont été sauvées du rejet cellulaire, ces greffes ont subi un rejet humoral ultérieurement. Dans le groupe 4 (n = 3), la survie moyenne a été de 296 jours (extrêmes de 49 et 618 jours). Une biopsie cardiaque prélevée chez un singe du groupe 4 à 618 jours après la transplantation a révélé l'absence de maladie oblitérante au niveau de l'intima de l'artère coronaire. Une coronaropathie bénigne a été décelée seulement dans deux autres biopsies prélevées chez les animaux du groupe 4 et consistait en une tuméfaction endothéliale moyenne. Il n'y avait aucun signe de prolifération de l'intima des coronaires chez ce groupe.

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

En conclusion, le MMF, en association avec des doses sous-thérapeutiques de CsA et de stéroïdes, a prolongé la survie des xénogreffes cardiaques chez les primates de façon beaucoup plus significative que tous les traitements utilisés jusqu'à maintenant.

Les altérations pathologiques observées dans les vaisseaux des survivants à long terme traités par d'autres traitements immunosuppresseurs étaient absentes chez les animaux traités par le MMF.

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

Autres modèles de rejet des allogreffes

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

Le MMF a également été efficace pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte dans plusieurs modèles expérimentaux : greffe de splénocytes provenant d'une lignée parentale de souris C57Bl/6 chez des souris de la génération F₁ (C57Bl/6 x C3H/H3N), transplantation de grêles issus d'une lignée parentale de rats à la génération F₁ et allogreffe de cellules spléniques chez des souris ayant reçu des doses sublétales de radiations. Dans les autres modèles de rejet d'allogreffes, par exemple transplantation de membres chez le rat et allogreffes hépatiques et intestinales chez le chien et le rat, le MMF, seul et en association avec la CsA, a entraîné une survie plus longue et a été plus efficace que les autres traitements immunosuppresseurs testés en parallèle.

Mode d'action

Effets immunosuppresseurs

Études *in vitro* sur des cellules humaines

On a étudié les effets du MMF et de l'AMP sur la fonction lymphocytaire *in vitro*. L'AMP et le MMF (CI₅₀ = 17–80 nM) ont inhibé la réponse proliférative des mononucléaires du sang périphérique humain (MSPH) aux mitogènes agissant sur les lymphocytes T et B, tels que la phytohémagglutinine (PHA), le mitogène du pokeweed (PWM), la concanavaline A (Con A) et la protéine A-sépharose des staphylocoques (SPAS). En revanche, le GAMP n'a pas inhibé la prolifération des lymphocytes activés par le PWM et la SPAS à une concentration pouvant atteindre 10 µM. La réponse des lymphocytes à la phytohémagglutinine a été inhibée par le GAMP, la CI₅₀ étant de 8,9 µM, ce qui représente environ 100 fois la concentration d'AMP requise pour obtenir la même bioactivité.

L'activité résiduelle dans l'échantillon de GAMP est attribuable à une faible contamination par l'AMP, mise en évidence par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) (~ 0,3 %).

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

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

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

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

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

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

Le médicament vise principalement l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et B, mais la réduction du taux de GTP aura probablement d'autres effets métaboliques sur ces cellules. Par exemple, on sait que le GTP est nécessaire à l'activation du mannose et du fucose, par l'intermédiaire du dolichol phosphate, en vue de la biosynthèse des glycoprotéines (et des glycolipides).

Les oligosaccharides contenant du fucose sont des composants des molécules d'adhésion comme les ligands pour les sélectines qui sont exprimées au niveau des cellules endothéliales, des lymphocytes et des monocytes activés et facilitent leurs interactions aux foyers d'inflammation et de rejet des greffes.

Des cultures de cellules endothéliales de veines ombilicales humaines (CEVOH) et des cellules d'une lignée lymphocytaire T humaines (CEM) ont été utilisées pour évaluer l'effet de l'AMP sur l'adhésion cellulaire. Lorsque les CEVOH ont été stimulées par des cytokines comme l'IL-1 ou le facteur de nécrose tumorale, le nombre de lymphocytes adhérant aux cellules endothéliales (CE) a augmenté en fonction de la dose.

On a procédé à la numération des lymphocytes adhérant aux CE en culture par comptage sous microscope ou en utilisant des lymphocytes T marqués au ^{51}Cr . Lorsque les lymphocytes T ont été traités pendant 4 heures par $1\text{ }\mu\text{M}$ d'AMP avant l'incubation en présence de CE, le nombre de cellules adhérentes a diminué. Le traitement des CE et des lymphocytes T par l'AMP ($10\text{ }\mu\text{M}$) pendant la même période a réduit de façon marquée l'adhésion entre les deux types de cellules, ce qui semble indiquer que l'AMP inhibe la glycosylation des molécules d'adhésion à la surface des lymphocytes et des CE. Les résultats ont été semblables lorsque des LSPH stimulés par la Con A ont été utilisés au lieu d'une lignée de lymphocytes T.

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

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

L'AMP a inhibé la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles et des cellules endothéliales des veines ombilicales humaines, la CI_{50} s'échelonnant de $0,09$ à $3,2\text{ }\mu\text{M}$.

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

Le MMF et l'AMP, à une concentration submicromolaire, ont également inhibé la prolifération et induit la différenciation des cellules promonocytaires (U-937, HL-60 et THP-1), comme en font foi l'amplification de l'expression des marqueurs à la surface des cellules, l'accroissement de la sécrétion de lysozymes et la hausse du taux intracellulaire d'enzymes lysosomiales.

Les cellules U-937 et THP-1 cultivées pendant 72 heures en présence de 1 μM d'AMP avaient une teneur plus élevée en gouttelettes de lipides, selon l'examen par microscope à fluorescence et microscope électronique à transmission. L'AMP a également amené les macrophages issus d'organes humains à produire des hydrolases lysosomiales, des lysozymes au niveau du surnageant et la protéine antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1ra). Ces effets sont caractéristiques des composés qui ont des effets anti-inflammatoires prolongés (ARMM), comme la chloroquine et les sels d'or, ce qui suggère que le MMF pourrait réduire le potentiel évolutif des affections inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde.

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

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

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

Les effets de l'AMP sur les cellules murines productrices d'anticorps *in vitro* ont été analysés dans le cadre d'une série d'études. Dans une étude, l'AMP a supprimé plus de 85 % de la réponse *in vitro* aux hématies de mouton (HM) à des concentrations de 0,1 et 1,0 μM . La CI_{50} était d'environ 0,04 μM , selon la courbe dose-réponse. Dans une deuxième étude portant sur des cellules spléniques de souris stimulées par des HM, seule la dose de 1,0 μM a exercé un effet supprimeur et la courbe dose-réponse a indiqué une suppression significative à partir de 50 nM. Dans la dernière étude, on a stimulé des cellules spléniques et des lymphocytes péritonéaux de muridés à l'aide du LPS et évalué la production d'autoanticorps dirigés contre les antigènes des hématies murines prétraitées par la broméline. La réponse des cellules spléniques et des lymphocytes B péritonéaux à l'AMP a été variable. La CI_{50} était de 0,27 μM à 10 μM pour les cellules du péritoine et de 0,59 μM à > 100 μM pour les cellules de la rate.

On a évalué l'effet de l'AMP, à des concentrations de 1, 10 et 100 μM , sur la phase effectrice de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) chez la souris en utilisant des cellules tumorales YAC-1 comme cibles. Seule la concentration de 100 μM a inhibé la phase effectrice de l'activité des cellules NK dans deux des trois essais. L'AMP testé sur la phase effectrice de la cytotoxicité induite par les lymphocytes T dans un modèle murin (cellules spléniques sensibilisées à des

cellules cibles tumorales P815) a exercé un effet partiellement inhibiteur (réduction de 30 % de la lyse spécifique) à la plus forte concentration évaluée (100 μ M) dans une des deux expériences.

L'effet de l'AMP sur la dégranulation des mastocytes du péritoine de rats a été étudié. Les mastocytes ont été prétraités pendant 48 heures par 0,1 à 10 μ M d'AMP avant que les cellules soient sensibilisées par l'IgE et stimulées par un antigène spécifique. La quantité nette de 3 H-5HT libérée des granules a diminué de 44 % à la concentration de 1 μ M et de 32 % à la concentration de 10 μ M. L'inhibition de la dégranulation par l'AMP a été complètement annulée par l'adjonction de 30 μ M de guanosine au milieu. L'AMP n'a eu aucun effet sur les autres paramètres cellulaires évalués (récepteurs de l'IgE ou production de PGD₂).

Études *in vivo* chez des animaux expérimentaux

On a évalué les effets du MMF et de l'AMP sur la formation d'anticorps en utilisant des hématies de moutons pour immuniser les souris et les rats. Une inhibition importante (40–88 %) de la réponse humorale a été observée chez les souris à des doses orales de 20 à 100 mg/kg/jour de MMF ou d'AMP administrées une fois par jour pendant 4 jours. Chez les rats immunisés avec des hématies de mouton et traités par l'AMP pendant 4 jours seulement, la DE₅₀ était d'environ 14 mg/kg/jour. Une inhibition importante de la formation d'anticorps anti-hématies de mouton a été également observée chez les rats traités par des doses de 9 et 30 mg/kg/jour pendant 28 jours et immunisés 4 jours avant la fin du traitement.

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

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

Le MMF et l'AMP (50–120 mg/kg/jour) administrés par voie orale du jour 1 au jour 11 à des souris C57Bl/6 suppriment également la formation de lymphocytes T cytotoxiques capables de lyser les cellules cibles tumorales allogéniques (mastocytome P-815) inoculées par voie intrapéritonéale (jour 1).

On croit que les lymphocytes T cytotoxiques sont le principal intermédiaire effecteur responsable du rejet aigu des allogreffes. L'efficacité du MMF et de l'AMP dans la prévention de la formation de cellules cytotoxiques justifie l'emploi du médicament dans la prophylaxie du rejet chez les souris receveurs d'allogreffes.

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

Effets anti-inflammatoires

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

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

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

Enfin, on a constaté que l'AMP n'a pas d'effet sur l'ornithine-décarboxylase induite par l'IL-1 chez la souris (indice utilisé pour mesurer la réponse en phase aiguë).

Dans le cadre d'un dépistage aléatoire, on a évalué l'effet *in vitro* de l'AMP sur l'inhibition de l'activité de la 15-lipoxygénase et de la 5-lipoxygénase (5-LO) et de la synthèse de la thromboxane B_2 et du leucotriène B_4 (LTB_4) par le sang entier chez l'humain. On a observé un effet inhibiteur partiel sur la synthèse du LTB_4 et l'activité de la 5-LO uniquement aux plus fortes concentrations à l'étude (respectivement 312 et 100 μM).

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

Effets antitumoraux

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

Effets antiviraux

On a évalué l'activité du MMF et de l'AMP contre divers virus en culture. Pour déterminer l'activité anti-VIH, on a utilisé diverses lignées de cellules lymphocytaires T et monocytaires.

De façon générale, la réduction de la transcriptase inverse (TI) a été en corrélation directe avec la réduction du nombre de cellules, ce qui semble indiquer que l'AMP agit au niveau cellulaire et non sur la réplication virale.

L'activité contre l'herpès virus, le virus parainfluenza, le virus respiratoire syncytial et le *Friend Leukemia Virus* (FLV) de muridés a été obtenue à des concentrations faibles (micromolaires) d'AMP, mais la marge entre la concentration antivirale et les effets cytostatiques était étroite. *In vivo*, le MMF et l'AMP ont inhibé la splénomégalie et le nombre d'unités formatrices de foyers chez les souris infectées par le FLV.

On a observé une certaine activité du MMF et de l'AMP contre le cytomégalovirus (CMV) et le CMV humain; ces médicaments ont augmenté l'activité antivirale du ganciclovir.

Pharmacologie générale

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

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

Les effets sur l'appareil cardiovasculaire et l'appareil respiratoire ont été évalués chez des chiens anesthésiés, 3 animaux par groupe. Chaque animal a reçu des doses orales croissantes de MMF (0,3–31,6 mg/kg). Aucun effet significatif n'a été noté.

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

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

Pharmacocinétique et devenir métabolique

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

Interactions médicamenteuses fondées sur la pharmacocinétique

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

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

Études diverses

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

Glycuroconjugaison de l'AMP par les microsomes hépatiques

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

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

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

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

Toxicité (aiguë) de doses uniques

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

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

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

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

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

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

Toxicité de doses multiples

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

Tableau 14 Études sur la toxicité de doses multiples

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

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

Administration orale

Les principaux systèmes cibles chez les souris, les rats, les chiens et les singes recevant des doses orales de MMF pendant jusqu'à 12 mois ont été le système hématopoïétique et le système lymphoïde. Dans ces études, des modifications au niveau des organes cibles ont été enregistrées à 100 mg/kg/jour chez la souris, à 6 mg/kg/jour chez le rat, à 60 mg/kg/jour chez le chien et à 45 mg/kg/jour chez le singe.

Des signes de toxicité hématopoïétique étaient présents, principalement sous forme d'une baisse des paramètres érythrocytaires chez les souris et les rats et d'une réduction du nombre de lymphocytes chez les chiens et les singes. Des rats ayant reçu des doses orales de 20 mg/kg/jour pendant une longue période sont décédés d'anémie. Les effets toxiques sur le système lymphoïde chez les rats, les chiens et les singes étaient entre autres une atrophie thymique et une réduction du nombre de centres germinatifs actifs dans les organes lymphoïdes accessoires (ganglions lymphatiques, rate ou intestin).

L'immunosuppression, le mécanisme thérapeutique anticipé, a été obtenue à des doses égales ou inférieures aux doses non toxiques dans les études sub-chroniques/chroniques chez le rat et le singe, tel que mis en évidence *in vitro* par l'effet du sérum prélevé des animaux testés sur la réponse des lymphocytes aux mitogènes.

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

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

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

Les données toxicinétiques issues des études de toxicité orale portant sur des doses multiples ont indiqué une hausse des concentrations plasmatiques de l'AMP et de son GAMP, principaux métabolites du MMF; cette hausse était fonction de la dose. Les valeurs de la $C_{\max}$ et de la $SSC_{0-24\text{ h}}$ de l'AMP correspondant aux doses de MMF (2–300 mg/kg/jour) administrées au cours des études sur la toxicité de doses orales multiples s'échelonnaient de 0,4 à 51,9 µg/mL et de 0,7 à 523 µg•h/mL respectivement.

À une dose orale donnée de MMF, les concentrations plasmatiques de l'AMP et du GAMP avaient tendance à être sensiblement les mêmes, quelle que soit la durée de l'administration (dose unique administrée pendant jusqu'à un an). Il n'y avait pas de MMF décelable dans le plasma après l'administration orale de MMF.

Administration intraveineuse

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

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

Des singes ont reçu 1, 3 ou 5 mg/mL de MMF par perfusion intraveineuse une fois par jour pendant 28 jours, équivalant à 5, 15 ou 25 mg/kg/jour. À la dose de 25 mg/kg/jour, on a noté une baisse du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Des modifications inflammatoires évoquant une irritation locale étaient présentes au niveau des veines d'injection des singes ayant reçu 15 ou 25 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun signe histopathologique de toxicité générale.

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

Cancérogénicité

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

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

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

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

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

Génotoxicité

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

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

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

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

Le MMF n'a pas induit de mutations ponctuelles (test d'Ames) ni de dommages primaires au niveau de l'ADN (test de conversion génique au cours de la mitose chez la levure) avec ou sans activation métabolique. Dans deux essais visant à vérifier les effets clastogènes du MMF, le produit n'a pas été mutagène *in vivo* (test sur les micronoyaux de souris) ni *in vitro* en présence d'activation métabolique (test sur les aberrations chromosomiques au niveau des cellules provenant des ovaires de hamsters chinois [OHC]). Des aberrations chromosomiques sont survenues *in vitro* en l'absence d'activation métabolique dans le test initial, mais seulement à des doses (249–300 µg/mL) ayant des effets cytotoxiques marqués, produisant entre autres des anomalies au niveau des monocouches de cellules, des débris cellulaires flottants et une réduction du nombre de cellules en division mitotique. Aucune activité mutagène n'a été notée avec ou sans activation métabolique lors d'essais répétés sur les cellules OHC aux doses (0,89–5 µg/mL) qui avaient des effets toxiques moins marqués.

La plus forte dose dans cette étude répétée a entraîné le taux de toxicité visé dans les cellules en culture (réduction de l'indice mitotique de 50 % à 80 %). D'après l'évaluation de l'ensemble des résultats de ces deux essais, le test initial utilisant des cellules OHC sans activation métabolique a donné lieu à des faux positifs attribuables à une cytotoxicité excessive.

L'AMP n'a pas induit de mutations ponctuelles au cours du test d'Ames (monoculture) en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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

Tableau 17 Études sur la reproduction

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

Fertilité et reproduction (segment I)

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

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

Pouvoir tératogène (segment II)

On a administré des doses orales de 0,6, 2 ou 6 mg/kg/jour à des rates et des doses orales de 10, 30 ou 90 mg/kg/jour à des lapines pour évaluer le potentiel tératogène du MMF.

L'incidence de résorptions et de malformations fœtales était plus élevée à la dose de 6 mg/kg/jour chez le rat et à la dose de 90 mg/kg/jour chez le lapin. Ces effets se sont produits sans effets toxiques chez la mère. Les malformations étaient notamment : anomalies touchant l'encéphale et la paroi abdominale chez le rat et anomalies cardiovasculaires, fissuration de la paroi abdominale, anomalies rénales et oligopulmonisme/hypopulmonisme chez le lapin.

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

Toxicité périnatale/postnatale (segment III)

Aucun effet défavorable sur la parturition ou le développement postnatal des ratons n'est survenu lorsque des rates ont reçu des doses orales de 1, 3 ou 10 mg/kg/jour.

Toxicologie particulière

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

Tableau 18 Études spéciales sur la toxicité

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

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

Préparation orale

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

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

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

Toxicité chez les jeunes animaux : Non applicable.

17 Monographie de produit de référence

1. ^{Pr}CellCept® mycophenolate mofetil, numéro de contrôle 301684, Monographie de Produit, Hoffmann-La Roche Ltd. (2026-02-11)

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrMAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

Mycophénolate Mofétil

Poudre pour suspension orale

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL** sont disponibles.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

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

À quoi sert MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL :

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

Comment fonctionne MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL :

- MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL agit en ralentissant le système de défense de l'organisme (le système immunitaire). Quand vous subissez une transplantation d'organe, mycophénolate mofétil empêche votre organisme de rejeter cet organe.

Les ingrédients de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL sont :

Ingrédient médicinal : mycophénolate mofétil

Ingrédients non médicinaux :

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL 200 mg/mL, poudre pour suspension orale, contient les excipients suivants : aspartame, acide citrique anhydre, dioxyde de silicium colloïdal, arôme « fruits mélangés premium » en poudre, méthylparabène, citrate trisodique dihydraté, sorbitol, lécithine de soja et gomme xanthane.

MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Sous forme de poudre pour suspension orale contenant 200 mg/mL de mycophénolate mofétil.

N'utilisez pas MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

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

Autres mises en garde :

Mises en garde importantes à l'intention des femmes qui prennent MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

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

Mises en garde importantes à l'intention des hommes qui prennent MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

- Les hommes qui sont actifs sexuellement doivent utiliser une méthode de contraception efficace, ou demander à leurs partenaires féminines d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL. Des méthodes de contraception efficaces doivent aussi être utilisées pendant au moins 90 jours après la fin du traitement par MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL.

- Les hommes ne doivent pas donner de sperme au cours du traitement et pendant 90 jours après l'administration du traitement par MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL.

Infections graves et cancers

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

Autres mises en garde importantes à l'intention de tous les patients qui prennent MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

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

- MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Avant de conduire ou d'utiliser une machine, attendez de vous sentir mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL :

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

Comment prendre MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL :

- Prenez MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL exactement comme votre médecin vous l'a dit. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Vous devez prendre la dose initiale de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL le plus tôt possible après la transplantation. Si vous ne savez pas au juste quelle dose prendre ou quand la prendre, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Prenez MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL à jeun.
- Espacez vos deux doses de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL le plus également possible au cours de la journée, laissant un intervalle d'environ 12 heures entre les prises.
- Prenez MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL en même temps que les autres médicaments qui vous ont été prescrits, comme la cyclosporine et des médicaments appelés corticostéroïdes. Ces médicaments servent aussi à prévenir le rejet de l'organe transplanté. Il est important de prendre correctement tous ces médicaments. Consultez votre médecin en cas de doute.

- Essayez de prendre vos doses à la même heure tous les jours. Vous risquez moins d'oublier une dose si vous la prenez toujours à la même heure.
- Des vomissements ou une diarrhée peuvent empêcher MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL d'être absorbé par votre organisme. Appelez toujours votre médecin si vous avez ces symptômes.
- **Ne changez pas la dose de votre propre initiative, peu importe comment vous vous sentez. Appelez votre médecin.**
- **Ne cessez pas de prendre MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL de votre propre initiative, même si vous le prenez depuis plusieurs années.**

Dose habituelle

Transplantés rénaux

Adultes

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

Enfants

- Votre médecin déterminera la dose de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL à prendre. La dose dépend de la surface corporelle du patient.

Transplantés cardiaques

Adultes

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

Transplantés hépatiques

Adultes

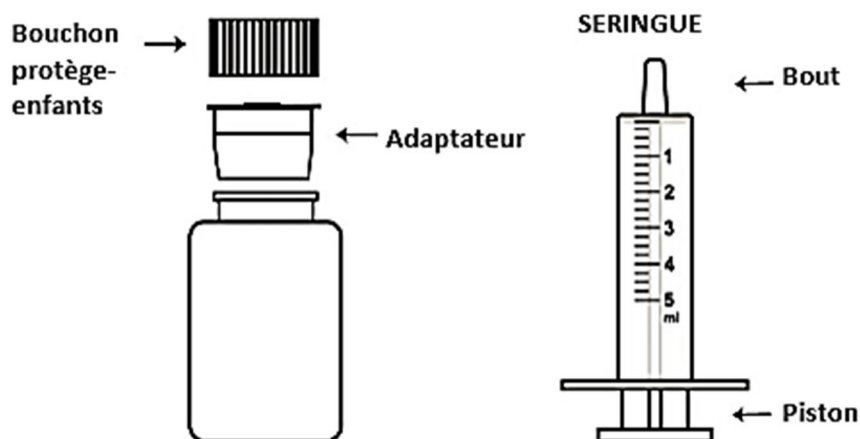
- Après une transplantation hépatique chez l'adulte, on recommande de prendre une dose de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Comment prendre MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL ?

Suspension orale :

- Vous aurez besoin de :
 - Un flacon de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL reconstitué prêt à l'emploi, muni de son adaptateur et de son bouchon ;
 - L'une des deux seringues de 5 mL fournies avec votre boîte de médicament.
- N'utilisez pas le médicament si l'emballage ou l'un de ses éléments est endommagé. Si les seringues sont manquantes ou endommagées (par exemple, si les graduations sont illisibles ou si la seringue est difficile à utiliser), contactez votre médecin ou votre pharmacien. Ils vous indiqueront la marche à suivre.

- Veuillez suivre attentivement les instructions pour assurer un dosage correct de la suspension orale.



1. Mettez des gants jetables.
2. Agitez bien le flacon fermé pendant environ 5 secondes avant chaque utilisation.
3. Retirez le bouchon de sécurité pour enfants (bouchon « protège-enfants ») (voir la figure ci-dessus).
4. Avant d'insérer l'extrémité de la seringue dans l'adaptateur du flacon, poussez le piston de la seringue jusqu'au fond. Insérez fermement le bout de la seringue dans l'ouverture de l'adaptateur.
5. Retournez l'ensemble (flacon et seringue) à l'envers.
6. Tirez lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que la quantité désirée de médicament soit prélevée (voir la figure ci-dessous). Arrêtez-vous au repère indiquant la dose dont vous avez besoin.
7. Retournez l'ensemble à l'endroit et retirez lentement la seringue du flacon tout en tenant bien le corps de la seringue dans votre main.



8. Administrez la suspension directement dans la bouche et assurez-vous que tout le médicament est avalé. Ne pas mélanger la suspension avec un autre liquide lors de

l'ingestion. Pour éviter de vous étouffer ou de vomir, assurez-vous de vous tenir bien droit, placez la seringue dans la bouche, le bout le long de l'intérieur d'une joue, et enfoncez lentement le piston jusqu'au bout. N'administrez pas le contenu de la seringue rapidement au fond de la gorge.

9. Refermez le flacon avec le bouchon de sécurité pour enfants après chaque utilisation.
 10. Immédiatement après l'utilisation, enlevez complètement le piston de la seringue et rincez ces deux pièces à l'eau courante jusqu'à la disparition de tout résidu. Si vous n'avez pas accès à de l'eau du robinet, rincez les pièces avec de l'eau propre (par exemple, de l'eau distillée) et laissez-les sécher à l'air libre jusqu'à la prochaine utilisation.
- Évitez tout contact de la peau, de la bouche, du nez et des yeux avec la poudre de la suspension pour voie orale et la suspension reconstituée. En cas de contact avec les yeux, rincez-les avec de l'eau. En cas de contact avec la peau, lavez soigneusement la surface exposée avec de l'eau et du savon.
 - Nettoyez toute quantité de poudre ou de suspension renversée à l'aide de papier absorbant humide. Refermez le flacon et essuyez ses surfaces extérieures avec un chiffon humide.
 - Assurez-vous de porter des gants jetables lorsque vous nettoyez la poudre ou la suspension renversée.
 - Afin d'éviter de l'endommager, vous ne devez pas stériliser la seringue pour administration par voie orale ni la mettre dans de l'eau bouillante. Vous ne devez pas utiliser de lingettes contenant des solvants pour la nettoyer, ni de chiffons ou de lingettes pour la sécher.
 - Gardez la seringue au sec et à l'abri de la lumière du soleil.
 - Ne jetez pas la seringue pour administration par voie orale après une seule utilisation, car elle devra être utilisée à de nombreuses reprises. Après sa dernière utilisation seulement, jetez la seringue conformément aux directives locales.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Effets secondaires possibles liés à l'utilisation de MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Douleur au niveau de l'abdomen		✓	
Présence de sang dans l'urine		✓	
Constipation		✓	
Augmentation de la toux		✓	
Diarrhée		✓	
Fièvre		✓	
Difficulté à respirer		✓	
Maux de tête		✓	
Haute pression		✓	
Enflure d'une partie du corps		✓	
Vomissements		✓	
Faiblesse		✓	
Fréquent			
Douleur au niveau de la poitrine ou du dos		✓	
Étourdissements		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Brûlures d'estomac		✓	
Tremblements involontaires		✓	
Faiblesse musculaire		✓	
Nausées		✓	
Saignement de nez		✓	
Insomnie		✓	
Douleurs à l'estomac		✓	
Septicémie (infection grave) : fièvre et frissons, température corporelle basse, battements cardiaques rapides, nausées et vomissements		✓	
Perforation gastro-intestinale (trou dans l'estomac ou l'intestin) : frissons ou fièvre, nausées, douleur abdominale intense, vomissements		✓	
Peu fréquent			
Selles sanguinolentes ou noires		✓	
Douleurs articulaires : inflammation douloureuse et raideur dans les articulations		✓	
Douleur musculaire		✓	
Fréquence inconnue			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (infection du cerveau) : perte de coordination, difficulté à marcher, affaissement du visage, perte de vision, difficulté à parler		✓	
Infections : douleurs et courbatures, furoncles (clous) sur la peau, frissons, symptômes de rhume, mal d'oreille, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, maux de tête, douleurs lorsque vous urinez, mal de gorge, coupures et égratignures de couleur rouge, qui produisent du pus ou qui ne guérissent pas		✓	
Érythroblastopénie (la moelle osseuse cesse de produire des globules rouges) : étourdissements, évanouissement, fatigue, sentiment de malaise, pâleur, selles pâles, battements cardiaques rapides, essoufflement, faiblesse		✓	
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs dans le sang) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		✓	
Aplasie médullaire (diminution importante de la production de		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : fatigue, battements cardiaques accélérés, apparition inattendue d'ecchymoses (bleus), saignement; pâleur de la peau, des lèvres et du lit des ongles; étourdissements			
Néphropathie liée au virus BK (maladie rénale due à une infection) : changements dans la vision, p. ex. vision trouble; changements dans la couleur de l'urine (urine brune ou rouge); difficulté à uriner; besoin d'uriner plus souvent que d'habitude; toux, rhume ou difficulté à respirer; fièvre, douleurs musculaires ou faiblesse		✓	
Certains types de cancers (comme le lymphome et le cancer de la peau) : apparition de grains de beauté, de lésions cutanées ou de bosses dans la peau; changement de taille ou de couleur d'un grain de beauté, grain de beauté asymétrique ou aux bords irréguliers, fièvre, fatigue prolongée, perte de poids, enflure des ganglions, changement dans vos émissions d'urine ou vos selles, saignements ou écoulements inhabituels, apparition d'une bosse ou d'un épaississement à un sein ou ailleurs, dérangement d'estomac		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
inexpliqué ou difficulté à avaler, toux ou enrouement persistant, sueurs pendant la nuit			
Réaction anaphylactique (réaction allergique grave qui survient rapidement et qui peut être mortelle) : enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; éruption cutanée, urticaire ou démangeaisons; évanouissement, étourdissements, sensation de vertige; difficulté à respirer ou à avaler; battements cardiaques rapides; douleur à la poitrine			✓

Si vous présentez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui s'aggrave au point d'entraver vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- **Conservez MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL hors de la portée et de la vue des enfants.**
Un enfant qui prendrait accidentellement ce médicament pourrait subir de graves dommages. Si vous avez de jeunes enfants à la maison, conservez le médicament dans un tiroir ou une armoire fermé(e) à clé.
- Conservez la poudre sèche à une température comprise entre 15 et 30 °C. Conservez la suspension reconstituée entre 15 et 30 °C ou au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pendant une période maximale de 60 jours dans les deux cas. Ne pas congeler. Le pharmacien indiquera la date d'expiration sur l'étiquette du flacon.
- MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL ne doit pas être utilisé après la date d'expiration (EXP) indiquée sur l'emballage.

Si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur MAR-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui inclue également les Renseignements destinés aux patient·e·s. en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ; le site web du fabricant (<https://fr.marcanpharma.com/>) ; ou en appelant le 1-855-627-2261.

Cette monographie de produit a été rédigée par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Date d'approbation : 2026-07-24