Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]Mofétilmycophénolate pour injection USP

500 mg / fiole de mycophénolate mofétil

(sous forme de chlorhydrate de mycophénolate mofétil)

Poudre stérile lyophilisée

USP

Agent Immunosuppresseur

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

Date d'approbation: Le 29 septembre 2026

Numéro de contrôle de la présentation: 501043

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

2. Contre-indications	2026-9
7. Mises en garde et précautions, Généralités	2026-9
7. Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 Allaitement	2026-9

Table des matières

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

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2
PARTIE 1: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4
1. Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4
2. Contre-indications 4
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5
4. Posologie et administration 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5
4.3 Reconstitution 7
4.4 Administration 8
5. Surdose 8
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 9
7. Mises en garde et précautions 9
Généralités 9
Carcinogenèse et génotoxicité 10
Système endocrinien / métabolisme 11
Appareil digestif 11
Hématologie 11
Système immunitaire 12
Surveillance et épreuves de laboratoire 13
Fonction rénale 13
Santé reproductive 13
7.1 Populations particulières 14
7.1.1 Grossesse 14
7.1.2 Femmes allaitantes 15
7.1.3 Enfants 15
7.1.4 Personnes âgées : 15
8. Effets indésirables 15

8.1 Aperçu Aperçu des effets indésirables 15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... 15
8.2.1 Effets indésirables liés aux essais cliniques - Enfants..... 21
8.3 Effets indésirables peu courants liés aux essais cliniques..... 21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament 23
9. Interactions médicamenteuses..... 25
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 25
9.3 Interactions médicament et comportement..... 25
9.4 Interactions médicament-médicament..... 26
9.5 Interactions médicament-aliment..... 30
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 30
9.7 Interactions médicament- examens de laboratoire..... 30
10. Pharmacologie clinique 30
10.1 Mode d'action 30
10.2 Pharmacodynamie..... 31
10.3 Pharmacocinétique..... 31
11. Conservation, stabilité et mise au rebut 37
12. Particularités de manipulation du produit 37
Partie 2 : Renseignements scientifiques..... 39
13. Renseignements pharmaceutiques..... 39
14. Études cliniques 40
14.1 Études cliniques par indication 40
15. Microbiologie..... 44
16. Toxicologie non clinique..... 44
17 Monographies de référence..... 63
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS 64

PARTIE 1: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1. Indications

Mofétilmycophénolate pour injection USP est indiqué dans les cas suivants:

Adultes

- La prophylaxie du rejet chez les receveurs d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Mofétilmycophénolate pour injection USP (mofétilmycophénolate) doit être utilisé en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes.

- Mofétilmycophénolate pour injection USP (chlorhydrate de mofétilmycophénolate pour perfusion intraveineuse) peut être utilisé à la place des gélules, des comprimés et de la suspension orale. Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être administré dans les 24 heures suivant la transplantation. Mofétilmycophénolate pour injection USP ne peut être administré que pendant un maximum de 14 jours; il convient de passer au mofétilmycophénolate oral dès que les patients seront en mesure de tolérer des médicaments par voie orale.

1.1 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

- Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage gériatrique.

2. Contre-indications

- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué dans les cas d'antécédents d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, au mofétilmycophénolate, à l'acide mycophénolique ou à l'un des composants du médicament (voir 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué en présence d'allergie au polysorbate 80 (TWEEN) (voir 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué pendant la grossesse, en raison de son pouvoir mutagène et tératogène (voir 7. Mises en garde et précautions).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes de contraception hautement efficaces et en

l'absence de résultat à un test de grossesse (voir 7 Mises en garde et précautions).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP 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

Mises en garde et précautions importantes

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

4. Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

•Mofétilmycophénolate pour injection USP (mofétilmycophénolate) doit être administré conjointement avec un traitement standard par la cyclosporine et des corticostéroïdes.

•Mofétilmycophénolate pour injection USP peut être utilisé à la place des gélules et des comprimés de mofétilmycophénolate. Il est recommandé pour les patients incapables de prendre le mofétilmycophénolate en gélules ou en comprimés. Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être administré dans les 24 heures suivant la transplantation. Mofétilmycophénolate pour injection USP ne peut être administré que pendant un maximum de 14 jours; il convient de passer au mofétilmycophénolate oral dès que les patients sont en mesure de tolérer des médicaments par voie orale.

•Mise en garde : La solution de Mofétilmycophénolate pour injection USP ne doit jamais être administrée en injection intraveineuse rapide ni en bolus.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Transplantation rénale

On recommande une dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), administrée par voie intraveineuse (durant 2 heures), chez les transplantés rénaux. Bien qu'une dose de 1,5 g

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

Transplantation cardiaque
On recommande une dose de 1,5 g deux fois par jour, par perfusion intraveineuse **durant au moins 2 heures** chez les transplantés cardiaques adultes.

Transplantation hépatique
On recommande une dose de 1 g deux fois par jour par perfusion intraveineuse **durant au moins 2 heures** chez les transplantés hépatiques adultes.

Enfants (2 à 18 ans)
Chez les transplantés rénaux, la dose recommandée de suspension orale de mofétilmycophénolate est de 600 mg/m^2 de surface corporelle deux fois par jour (sans dépasser la dose quotidienne de 2 g).

Les patients dont la surface corporelle se situe entre 1,25 et 1,5 m^2 peuvent être traités avec des gélules de mofétilmycophénolate à la dose de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Les patients dont la surface corporelle dépasse 1,5 m^2 peuvent être traités avec des gélules ou des comprimés de mofétilmycophénolate à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Ajustement posologique

Insuffisance rénale
Chez les transplantés rénaux qui présentent une insuffisance rénale chronique grave (FG < 25 mL/min/1,73 m^2) après la période qui suit immédiatement la transplantation, la posologie de mofétilmycophénolate ne doit pas dépasser 1 g deux fois par jour. Ces patients doivent aussi être surveillés attentivement (voir 10.3. Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

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

Si une neutropénie (NAN < 1,3 x 10^3/mcL) survient après l'administration de mofétilmycophénolate, il convient de réduire la posologie ou d'interrompre le traitement, d'effectuer les épreuves diagnostiques appropriées et d'assurer la prise en charge adéquate des patients (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
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces sujets, mais ils doivent être observés attentivement (voir 10.3. Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

4.3 Reconstitution

Produits destinés à l'administration parentérale

Préparation de la solution pour perfusion (6 mg/mL)
Comme Mofétilmycophénolate pour injection USP ne contient pas d'agent de conservation antibactérien, la reconstitution et la dilution du produit nécessitent des conditions aseptiques.

La solution pour perfusion de Mofétilmycophénolate pour injection USP se prépare en deux étapes : la première consiste en la reconstitution dans du dextrose à 5 % USP injectable, tandis que la seconde consiste en la dilution dans du dextrose à 5 % USP injectable. En voici une description détaillée :

Étape 1

a. Deux (2) fioles de Mofétilmycophénolate pour injection USP donnent une dose de 1 g, alors que trois (3) fioles donnent une dose de 1,5 g. Reconstituer le contenu de chaque fiole en y injectant 14 mL de dextrose à 5 % USP injectable.
b. Agiter délicatement la fiole afin de dissoudre le médicament.
c. Examiner le contenu de la fiole en vue de détecter toute particule ou changement de couleur dans la solution jaunâtre reconstituée avant de diluer. Jeter la fiole si la solution contient des particules ou a changé de couleur.

Étape 2

a. Pour préparer une dose de 1 g, diluer le contenu de deux fioles reconstituées (environ 2 fois 15 mL) dans 140 mL de dextrose à 5 % USP injectable. Pour préparer une dose de 1,5 g, diluer le contenu de trois fioles reconstituées (environ 3 fois 15 mL) dans 210 mL de dextrose à 5 % USP injectable. La concentration finale des deux solutions diluées est de 6 mg de mofétilmycophénolate par mL.
b. Comme pour tout produit destiné à l'administration parentérale, il faut examiner la solution diluée avant de l'administrer, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, pour vérifier sa limpidité ainsi que l'absence de particules, d'un précipité, d'une coloration anormale ou d'une fuite. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées. Jeter la portion non utilisée.

Si la solution pour perfusion n'est pas préparée immédiatement avant l'administration, le délai maximal avant d'instaurer la perfusion de la solution est de 4 heures après sa reconstitution et sa dilution. Conserver les solutions entre 15°C et 30°C.
Ne pas administrer ni mélanger Mofétilmycophénolate pour injection USP dans le même cathéter de perfusion que d'autres médicaments intraveineux ou solutés.

4.4 Administration

Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être reconstitué et dilué à une concentration de 6 mg/mL à l'aide d'une solution de dextrose à 5 % USP injectable (voir 4.3 Reconstitution, Préparation de la solution pour perfusion).
Mofétilmycophénolate pour injection USP n'est pas compatible avec les autres solutions pour perfusion intraveineuse. **Après la reconstitution, la solution de Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être perfusée lentement durant une période d'au moins 2 heures, soit par une veine périphérique, soit par une veine centrale.**

5. Surdose

Des cas de surdosage par le mofétilmycophénolate ont été signalés dans les essais cliniques et après la commercialisation du produit. Dans un grand nombre de ces cas, aucun effet indésirable n'a été signalé. Dans les cas de surdosage où des effets indésirables ont été signalés, ceux-ci correspondaient au profil d'innocuité connu du médicament.

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

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

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

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, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Formes posologiques / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée / 500 mg/fiole (sous forme de chlorhydrate)	Polysorbate 80 (TWEEN) (Voir 2 Contre-indications)

Description

Composition : Mofétilmycophénolate pour injection USP est offert sous forme de pain / poudre lyophilisé stérile blanc ou blanc cassé, dans des fioles contenant du chlorhydrate de mofétilmycophénolate pour perfusion intraveineuse seulement. Chaque fiole de Mofétilmycophénolate pour injection USP contient l'équivalent de 500 mg de mofétilmycophénolate sous forme de chlorhydrate de mofétilmycophénolate. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : 5 mg d'acide citrique, 45,625 mg d'acide chlorhydrique, 25 mg de polysorbate 80 et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Présentation : Mofétilmycophénolate pour injection USP est présenté dans une fiole stérile de 20 mL, avec un bouchon en caoutchouc non fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel, contenant l'équivalent de 500 mg de mofétilmycophénolate (sous forme de chlorhydrate de mofétilmycophénolate) en boîtes de 4 fioles. Chaque fiole est destinée à usage unique.

7. Mises en garde et précautions

Voir 3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

Attention : Mofétilmycophénolate pour injection USP ne doit jamais être administré en injection intraveineuse rapide ni en bolus.

Il faut faire preuve de prudence au moment de passer d'un schéma d'association contenant des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique (p. ex., la cyclosporine) à un schéma ne contenant aucun agent ayant cet effet (p. ex., le tacrolimus, le sirolimus, le bélatacept) ou vice-versa, car ce changement d'agents pourrait modifier l'exposition à l'acide mycophénolique (voir 9 Interactions médicamenteuses). Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise des agents qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique (p. ex., la cholestyramine, le sévélamer, les antibiotiques), en raison de la possibilité de réduction des taux plasmatiques et de l'efficacité

de Mofétilmycophénolate pour injection (voir 9 Interactions médicamenteuses). Une surveillance thérapeutique de l'acide mycophénolique peut se révéler appropriée lors du changement de traitement d'association (p. ex., passage de la cyclosporine au tacrolimus ou vice-versa) ou pour s'assurer d'une immunosuppression adéquate chez les patients exposés à un risque immunologique élevé (p. ex., rejet, antibiothérapie, ajout ou retrait d'un médicament faisant l'objet d'une interaction).

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

Réactions d'hypersensibilité
Depuis la commercialisation du médicament, des cas de réactions d'hypersensibilité graves, notamment l'angiooedème et l'anaphylaxie, ont été signalés avec le MMF avec ou sans traitements concomitants, prémédication ou antécédents de réaction d'hypersensibilité. Généralement, ces réactions surviennent de quelques minutes à un jour après l'instauration du traitement par le MMF. En cas de signes ou de symptômes de réaction anaphylactique, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement par le MMF. On doit administrer immédiatement au patient un traitement médical approprié et le surveiller jusqu'à la disparition des symptômes (voir 2 Contre-indications).

Don de sang
Les patients ne doivent pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant au moins six semaines après l'arrêt de Mofétilmycophénolate pour injection USP.

Carcinogenèse et génotoxicité

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

Capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines

Mofétilmycophénolate pour injection USP peut avoir un effet modéré sur les facultés de conduite et d'utilisation de machines.

Il convient de conseiller aux patients de faire preuve de prudence s'ils doivent conduire ou utiliser des machines lorsqu'ils présentent des réactions indésirables au médicament, tels que la somnolence, la confusion, les étourdissements, les tremblements ou l'hypotension pendant le traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP.

Système endocrinien / métabolisme

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

Appareil digestif

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

Hématologie

Des cas d'érythroblastopénie ont été signalés chez des patients traités par le mofétilmycophénolate en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Le mécanisme expliquant l'apparition d'une érythroblastopénie causée par le mofétilmycophénolate n'a pas été établi. Dans certains cas, l'érythroblastopénie s'est révélée réversible après la réduction de la dose ou l'interruption du traitement par le mofétilmycophénolate. Cela dit, toute réduction de l'immunosuppression chez les patients ayant subi une transplantation peut s'accompagner d'un risque de rejet.

Les patients recevant Mofétilmycophénolate pour injection USP doivent être avertis de signaler sans tarder tout signe d'infection, d'ecchymose inexpliquée ou de saignement, ou toute autre manifestation de dépression médullaire.

Les patients recevant Mofétilmycophénolate pour injection USP doivent être suivis au cas où ils deviendraient neutropéniques. Une formule sanguine complète sera effectuée toutes les semaines durant le premier mois, toutes les deux semaines au cours des deuxième et troisième mois, puis tous les mois pendant le reste de la première année de traitement (voir 7. Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). La survenue d'une neutropénie peut être liée à Mofétilmycophénolate pour injection USP, aux médicaments concomitants, à une infection virale ou à un ensemble de ces causes. Si une neutropénie se produit (numération absolue des neutrophiles [NAN] < 1,3 x 10^3/mcL), il faut interrompre le traitement par le mofétilmycophénolate ou réduire la dose, procéder aux épreuves diagnostiques appropriées et d'assurer la prise en charge adéquate des patients. Les cas de neutropénie ont été plus

fréquents entre le 31e et le 180e jour après la transplantation dans les études sur la prévention du rejet chez les transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques.

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

Système immunitaire

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

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

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

Des cas de néphropathie liée au virus BK ont été observés pendant le traitement par le mofétilmycophénolate chez des patients ayant subi une greffe rénale. Cette infection peut avoir des conséquences graves, allant parfois jusqu'à la perte du greffon rénal. La surveillance des patients peut aider à déterminer ceux qui courent le risque de contracter une néphropathie liée au virus BK. En raison de l'effet cytostatique du mofétilmycophénolate sur les lymphocytes B et T, une augmentation de la sévérité de la COVID-19 peut survenir. La réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP sous immunosuppression doit être envisagée chez les patients qui présentent des signes de néphropathie associée au virus BK, ou en cas de COVID-19 avérée cliniquement significative.

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

infection (voir 8. Effets indésirables).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Une formule sanguine complète sera effectuée toutes les semaines durant le premier mois, toutes les deux semaines au cours des deuxième et troisième mois, puis tous les mois pendant le reste de la première année de traitement (voir 7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire et 4. Posologie et administration).

Information pour les patients

Il faut mentionner aux patients qu'ils devront subir des épreuves de laboratoire à intervalles réguliers pendant qu'ils prennent Mofétilmycophénolate pour injection (voir 7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire). On fournira aux patients des instructions complètes sur la posologie et on les avertira du risque accru de maladie lymphoprolifératives et de certaines autres affections malignes.

Fonction rénale

On déconseille l'administration de doses de mofétilmycophénolate supérieures à 1 g deux fois par jour aux transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique grave (FG inférieure à 25 mL/min/1,73 m^2); les patients doivent être suivis de près (voir 10.3. pharmacologie clinique, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale et 4.2. posologie et administration, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

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

Santé reproductive

- **Fertilité**

Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes de contraception hautement efficaces (voir 2. Contre-indications).

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

Avant l'instauration du traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP, les patientes

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

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

Les hommes ne doivent pas faire de dons de sperme pendant le traitement et pendant les 90 jours suivant l'arrêt de Mofétilmycophénolate pour injection USP.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes de contraception hautement efficaces et en l'absence d'un résultat à un test de grossesse (voir 2. Contre-indications et 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Mofétilmycophénolate pour injection USP est doté de puissantes propriétés tératogènes et mutagènes. Des avortements spontanés (à un taux de 45 à 49 %, contre un taux signalé se situant entre 12 et 33 % chez les patientes ayant reçu une greffe d'organe solide et traitées par d'autres immunosuppresseurs) et des anomalies congénitales (taux estimatif de 23 à 27 %) ont été signalées après exposition au mofétilmycophénolate pendant la grossesse (voir 8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation). À titre comparatif, le risque d'anomalies est évalué à environ 2 % des naissantes vivantes dans la population générale, et à environ 4 à 5 % chez les patientes ayant reçu une greffe d'organe solide traitées par des immunosuppresseurs autres que le mofétilmycophénolate.

Des études chez les animaux ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction voir 16. Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

Travail et accouchement : l'innocuité de Mofétilmycophénolate pour injection USP pendant le travail et l'accouchement n'a pas été établie.

7.1.2 Femmes allaitantes

Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué pendant l'allaitement en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons (voir 2. Contre-indications). Les études chez le rat ont montré que le mofétilmycophénolate passe dans le lait. On ignore s'il en est de même chez l'humain.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de Mofétilmycophénolate pour injection USP 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 sujets plus jeunes, les personnes âgées courent probablement un risque plus élevé d'effets indésirables tels que certaines infections (y compris une maladie à cytomégalovirus envahissant les tissus) et possiblement une hémorragie gastro-intestinale et un œdème pulmonaire.

8.Effets indésirables

8.1 Aperçu Aperçu des effets indésirables

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

Les effets indésirables associés à l'administration intraveineuse du mofétilmycophénolate (mofétilmycophénolate pour injection) se sont révélés semblables à ceux observés après l'administration des formes pharmaceutiques orales du mofétilmycophénolate.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles dans des contextes pratiques pour repérer et

estimer le taux d'incidence des effets indésirables.

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

Les données sur l'innocuité pour tous les transplantés rénaux (2 essais), cardiaques (1 essai) ou hépatiques (1 essai) qui ont participé aux essais contrôlés par un médicament actif sont résumées dans le Tableau 2. Environ 53 % des transplantés rénaux, 65 % des transplantés cardiaques et 45 % des 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'ils aient été jugés comme ayant un lien causal avec le médicament à l'étude ou non, sont présentés dans le Tableau 1.

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

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mofétilmy-cophénolate 2 g/jour	Mofétilmy-cophénolate 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mofétilmy-cophénolate 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mofétilmy-cophénolate 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
État septique	17,6	19,7	15,6	18,7	18,7	27,4	26,5
Asthénie	13,7	16,1	19,9	43,3	36,3	35,4	33,8
Douleur thoracique	13,4	13,3	14,7	26,3	26,0	15,9	13,2
Mal de dos	11,6	12,1	14,1	34,6	28,4	46,6	47,4
Lésion accidentelle	-	-	-	19,0	14,9	11,2	15,0
Frissons	-	-	-	11,4	11,4	10,8	10,1
Ascite	-	-	-	-	-	24,2	22,6
Distension abdominale	-	-	-	-	-	18,8	17,8
Hernie	-	-	-	-	-	11,6	8,7
Péritonite	-	-	-	-	-	10,1	12,5
Appareil cardiovasculaire							
Hypertension	32,4	28,2	32,2	77,5	72,3	62,1	59,6
Hypotension	-	-	-	32,5	36,0	18,4	20,9
Trouble cardiovasculaire	-	-	-	25,6	24,2	-	-
Tachycardie	-	-	-	20,1	18,0	22,0	15,7

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mofétilmy-cophénolate 2 g/jour	Mofétilmy-cophénolate 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mofétilmy-cophénolate 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mofétilmy-cophénolate 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Arythmie	-	-	-	19,0	18,7	-	-
Bradycardie	-	-	-	17,3	17,3	-	-
Épanchement péricardique	-	-	-	15,9	13,5	-	-
Insuffisance cardiaque	-	-	-	11,8	8,7	-	-
Appareil digestif							
Diarrhée	31,0	36,1	20,9	45,3	34,3	51,3	49,8
Constipation	22,9	18,5	22,4	41,2	37,7	37,9	38,3
Nausées	19,9	23,6	24,5	54,0	54,3	54,5	51,2
Dyspepsie	17,6	13,6	13,8	18,7	19,4	22,4	20,9
Vomissements	12,5	13,6	9,2	33,9	28,4	32,9	33,4
Nausées et vomissements	10,4	9,7	10,7	11,1	7,6	-	-
Candidose buccale	10,1	12,1	11,3	11,4	11,8	10,1	10,1
Flatulence	-	-	-	13,8	15,6	12,6	9,8
Anorexie	-	-	-	-	-	25,3	17,1
Anomalie des tests de la fonction hépatique	-	-	-	-	-	24,9	19,2
Cholangite	-	-	-	-	-	14,1	13,6
Hépatite	-	-	-	-	-	13,0	16,0
Ictère cholestatique	-	-	-	-	-	11,9	10,8
Sang et lymphe							
Anémie	25,6	25,8	23,6	42,9	43,9	43,0	53,0
Leucopénie	23,2	34,5	24,8	30,4	39,1	45,8	39,0
Thrombopénie	10,1	8,2	13,2	23,5	27,0	38,3	42,2
Anémie hypochrome	7,4	11,5	9,2	24,6	23,5	13,7	10,8
Hyperleucocytose	7,1	10,9	7,4	40,5	35,6	22,4	21,3
Ecchymoses	-	-	-	16,6	8,0	-	-
Métabolisme et nutrition							
Œdème périphérique	28,6	27,0	28,2	64,0	53,3	48,4	47,7
Hypercholestérolémie	12,8	8,5	11,3	41,2	38,4	-	-
Hypophosphatémie	12,5	15,8	11,7	-	-	14,4	9,1
Œdème	12,2	11,8	13,5	26,6	25,6	28,2	28,2
Hypokaliémie	10,1	10,0	8,3	31,8	25,6	37,2	41,1
Hyperkaliémie	8,9	10,3	16,9	14,5	19,7	22	23,7
Hyperglycémie	8,6	12,4	15,0	46,7	52,6	43,7	48,8
Hausse de la créatinine	-	-	-	39,4	36,0	19,9	21,6
Hausse de l'azote uréique sanguin	-	-	-	34,6	32,5	10,1	12,9
Hausse de la lacticodéshydrogénase	-	-	-	23,2	17	-	-
Bilirubinémie	-	-	-	18	21,8	14,4	18,8
Hypervolémie	-	-	-	16,6	22,8	-	-
Œdème généralisé	-	-	-	18,0	20,1	14,8	16
Hyperuricémie	-	-	-	16,3	17,6	-	-
Hausse de l'AST (SGOT)	-	-	-	17,3	15,6	-	-
Hypomagnésémie	-	-	-	18,3	12,8	39	37,6
Acidose	-	-	-	14,2	16,6	-	-
Gain de poids	-	-	-	15,6	15,2	-	-
Hausse de l'ALT (SGPT)	-	-	-	15,6	12,5	-	-
Hyponatrémie	-	-	-	11,4	11,8	-	-

	Allogreffe rénale			Allogreffe cardiaque		Allogreffe hépatique	
	Mofétilmy-cophénolate 2 g/jour	Mofétilmy-cophénolate 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour	Mofétilmy-cophénolate 3 g/jour	Azathioprine 1,5-3 mg/kg/jour	Mofétilmy-cophénolate 3 g/jour	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour
Hyperlipidémie	-	-	-	10,7	9,3	-	-
Hypocalcémie	-	-	-	-	-	30	30
Hypoprotéinémie	-	-	-	-	-	13,4	13,9
Hypoglycémie	-	-	-	-	-	10,5	9,1
Cicatrisation anormale	-	-	-	-	-	10,5	8,7
Appareil locomoteur							
Crampes aux jambes	-	-	-	16,6	15,6	-	-
Myasthénie	-	-	-	12,5	9,7	-	-
Myalgie	-	-	-	12,5	9,3	-	-
Système nerveux							
Tremblements	11,0	11,8	12,3	24,2	23,9	33,9	35,5
Insomnie	8,9	11,8	10,4	40,8	37,7	52,3	47,0
Étourdissements	5,7	11,2	11,0	28,7	27,7	16,2	14,3
Anxiété	-	-	-	28,4	23,9	19,5	17,8
Paresthésie	-	-	-	20,8	18,0	15,2	15,3
Hypertonie	-	-	-	15,6	14,5	-	-
Dépression	-	-	-	15,6	12,5	17,3	16,7
Agitation	-	-	-	13,1	12,8	-	-
Somnolence	-	-	-	11,1	10,4	-	-
Confusion	-	-	-	13,5	7,6	17,3	18,8
Nervosité	-	-	-	11,4	9,0	10,1	10,5
Appareil respiratoire							
Infection	22,0	23,9	19,6	37,0	35,3	15,9	19,9
Dyspnée	15,5	17,3	16,6	36,7	36,3	31	30,3
Augmentation de la toux	15,5	13,3	15,0	31,1	25,6	15,9	12,5
Pharyngite	9,5	11,2	8,0	18,3	13,5	14,1	12,5
Trouble pulmonaire	-	-	-	30,1	29,1	22	18,8
Sinusite	-	-	-	26,0	19,0	11,2	9,8
Rhinite	-	-	-	19,0	15,6	-	-
Épanchement pleural	-	-	-	17,0	13,8	34,3	35,9
Asthme	-	-	-	11,1	11,4	-	-
Pneumonie	-	-	-	10,7	10,4	13,7	11,5
Atélectasie	-	-	-	-	-	13	12,9
Peau et annexes cutanées							
Acné	10,1	9,7	6,4	12,1	9,3	-	-
Éruptions cutanées	-	-	-	22,1	18,0	17,7	18,5
Trouble cutané	-	-	-	12,5	8,7	-	-
Prurit	-	-	-	-	-	14,1	10,5
Sudation	-	-	-	-	-	10,8	10,1
Organes des sens							
Amblyopie	-	-	-	14,9	6,6	-	-
Appareil génito-urinaire							
Infection urinaire	37,2	37,0	33,7	13,1	11,8	18,1	17,8
Hématurie	14	12,1	11,3	-	-	-	-
Nécrose tubulaire	6,3	10,0	5,8	-	-	-	-
Anomalie de la fonction rénale	-	-	-	21,8	26,3	25,6	28,9
Oligurie	-	-	-	14,2	12,8	17	20,6

Les transplantés rénaux des études contrôlées par placebo présentaient généralement moins d'effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 10 %. De plus, les effets en question

étaient non seulement qualitativement semblables à ceux des études sur la transplantation rénale contrôlées par l'azathioprine, mais aussi moins fréquents, 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 effets indésirables suivants, non signalés dans les études contrôlées par l'azathioprine, a été notée lors des études sur la transplantation rénale contrôlées par placebo : trouble des voies urinaires, bronchite et pneumonie.

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

Les données ci-dessus montrent que les effets indésirables observés dans les essais multicentriques contrôlés chez des 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 fréquent chez les transplantés rénaux sous le mofétilmycophénolate que ceux sous azathioprine. Néanmoins, dans les études sur l'allogreffe cardiaque ou hépatique, l'incidence de l'état septique était comparable chez les sujets sous le mofétilmycophénolate et ceux sous azathioprine.

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

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

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

Une neutropénie grave (NAN < 0,5 x 10^3/mcL) s'est manifestée chez jusqu'à 2,0 % des transplantés rénaux, jusqu'à 2,8 % des transplantés cardiaques et jusqu'à 3,6 % des transplantés hépatiques recevant le mofétilmycophénolate à raison de 3 g par jour (voir 7.Mises en garde et précautions, Système immunitaire et Surveillance et examens de

laboratoire et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

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

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

	Rejet rénal			Rejet cardiaque		Rejet hépatique	
	Mofétilmycophénolate 2 g/jour %	Mofétilmycophénolate 3 g/jour %	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour ou 100-150 mg/jour %	Mofétilmycophénolate 3 g/jour %	Azathioprine 1.5-3 mg/kg/jour %	Mofétilmycophénolate 3 g/jour %	Azathioprine 1-2 mg/kg/jour %
Herpès simplex	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
Candida	17,0	17,3	18,1	18,7	17,6	22,4	24,4
- Candidose cutanéomuqueuse	15,5	16,4	15,3	18,0	17,3	18,4	17,4

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

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

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

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

Les effets indésirables survenus chez au moins 3 % (mais moins de 10 %) des transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques traités par le mofétilmycophénolate en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes sont les suivants :

Le mofétilmycophénolate pour injection
Le profil des effets indésirables du mofétilmycophénolate a été déterminé à partir d'une seule étude comparative contrôlée, à double insu, portant sur l'innocuité du mofétilmycophénolate oral et intraveineux administré à raison de 2 g/jour immédiatement après une transplantation rénale (au cours des 5 premiers jours). Le potentiel d'irritation veineuse du mofétilmycophénolate pour injection était évalué par la comparaison des effets indésirables attribuables à la perfusion du mofétilmycophénolate dans une veine périphérique et des effets observés dans le groupe du placebo i.v. Les patients de ce dernier groupe ont reçu un médicament actif par voie orale.

Les effets indésirables attribuables à la perfusion dans une veine périphérique étaient la phlébite et la thrombose, observés chez 4 % des patients recevant le mofétilmycophénolate.

Lors de l'étude contrôlée par un médicament actif menée auprès de transplantés hépatiques, on a administré 2 g/jour de mofétilmycophénolate pendant la période (jusqu'à 14 jours) suivant immédiatement la transplantation. Le profil d'innocuité du mofétilmycophénolate par voie intraveineuse était semblable à celui de l'azathioprine i.v.

8.2.1 Effets indésirables liés aux essais cliniques - Enfants

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 la suspension orale du mofétilmycophénolate à raison de 600 mg/m^2 deux fois par jour (maximum de 1 g deux fois par jour) étaient généralement similaires à ceux observés chez des adultes recevant des gélules de mofétilmycophénolate à la dose de 1 g deux fois par jour. Toutefois, les effets indésirables suivants, liés au traitement, ont été signalés chez ≥ 10 % des enfants et étaient plus fréquents chez les enfants que chez les adultes, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans : diarrhée, anémie, leucopénie, état septique et infection.

8.3 Effets indésirables peu courants liés aux essais cliniques

Tableau 4 Effets indésirables signalés chez au moins 3 % (< 10 %) des patients adultes recevant Mofétilmycophénolate pour injection USP en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes

Système/appareil de l'organisme	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique

Système/appareil de l'organisme	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Organisme entier	distension abdominale, lésion accidentelle, frissons accompagnés de fièvre, kystes, œdème facial, syndrome grippal, hémorragie, hernie, malaise, douleur pelvienne	distension abdominale, cellulite, frissons accompagnés de fièvre, kystes, œdème facial, syndrome grippal, hémorragie, hernie, malaise, douleur au cou, douleur pelvienne	abcès, cellulite, frissons accompagnés de fièvre, kystes, syndrome grippal, hémorragie, anomalies des tests de laboratoire, malaise, douleur au cou
Appareil cardiovasculaire	angine de poitrine, fibrillation auriculaire, trouble cardiovasculaire, hypotension, palpitations, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, tachycardie, thrombose, vasodilatation	angine de poitrine, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, insuffisance cardiaque, extrasystoles, arrêt cardiaque, palpitations, pâleur, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, hypertension pulmonaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles supraventriculaires, syncope, vasospasme, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, augmentation de la pression veineuse	arythmie, thrombose artérielle, fibrillation auriculaire, bradycardie, palpitations, syncope, vasodilatation
Appareil digestif	anorexie, œsophagite, flatulence, gastrite, gastro- entérite, hémorragie gastro-intestinale, candidose gastro- intestinale, gingivite, hyperplasie des gencives, hépatite, iléus, infection, anomalies des tests de la fonction hépatique, ulcération buccale, trouble rectal	anorexie, dysphagie, œsophagite, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal, gingivite, hyperplasie des gencives, infection, ictère, lésion hépatique, anomalies des tests de la fonction hépatique, méléna, trouble rectal, stomatite	dysphagie, œsophagite, gastrite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, iléus, infection, ictère, méléna, ulcération buccale, nausées et vomissements, trouble rectal, ulcère gastrique
Système endocrinien	diabète sucré, trouble parathyroïdien	syndrome de Cushing, diabète sucré, hypothyroïdie	diabète sucré
Sang et lymphe	ecchymoses, polyglobulie	pétéchies, augmentation du temps de Quick, augmentation du temps de thromboplastine	coagulopathie, ecchymoses, pancytopénie, augmentation du temps de Quick
Métabolisme et nutrition	acidose, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatinine, déshydratation, augmentation de la gamma glutamyl-transpeptidase, hypercalcémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypervolémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, augmentation de la lacticodéshydrogénase, augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, gain de poids	cicatrisation anormale, augmentation de la phosphatase alcaline, alcalose, déshydratation, goutte, hypocalcémie, hypochlorémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hypophosphatémie, hypovolémie, hypoxie, acidose respiratoire, soif, perte de poids	acidose, augmentation de la phosphatase alcaline, déshydratation, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperphosphatémie, hypervolémie, hyponatrémie, hypoxie, hypovolémie, augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, gain de poids, perte de poids
Appareil locomoteur	arthralgie, trouble articulaire, crampes aux jambes, myalgie, myasthénie	arthralgie, trouble articulaire	arthralgie, crampes aux jambes, myalgie, myasthénie, ostéoporose
Système nerveux	anxiété, dépression, hypertonie, paresthésie, somnolence	convulsion, labilité émotionnelle, hallucinations, neuropathie, anomalies de la pensée, vertige	agitation, convulsions, délire, sécheresse buccale, hypertonie, hypoesthésie, neuropathie, psychose, anomalies de la pensée, somnolence

Système/appareil de l'organisme	Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Appareil respiratoire	asthme, bronchite, œdème pulmonaire, trouble pulmonaire, épanchement pleural, pneumonie, rhinite, sinusite	apnée, atélectasie, bronchite, épistaxis, hémoptysie, hoquets, œdème pulmonaire, néoplasme, douleur, pneumothorax, trouble respiratoire, augmentation des expectorations, altération de la voix	asthme, bronchite, épistaxis, hyperventilation, œdème pulmonaire, pneumothorax, trouble respiratoire, candidose respiratoire, rhinite
Peau et annexes cutanées	alopécie, dermatite fongique, hirsutisme, prurit, éruptions cutanées, néoplasme cutané bénin, cancer cutané, trouble cutané, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, sudation	dermatite fongique, hémorragie, prurit, néoplasme cutané bénin, cancer cutané, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, sudation	acné, dermatite fongique, hémorragie, hirsutisme, néoplasme cutané bénin, trouble cutané, ulcère cutané, éruption vésiculobulleuse
Organes des sens	amblyopie, cataractes (pas de précision), conjonctivite	anomalies visuelles, conjonctivite, surdité, trouble des oreilles, otalgie, hémorragie oculaire, acouphène, trouble lacrymal	anomalies visuelles, amblyopie, conjonctivite, surdité
Appareil génito-urinaire	albuminurie, dysurie, hydronéphrose, impuissance, douleur, pyélonéphrite, pollakiurie, trouble urinaire	dysurie, hématurie, impuissance, insuffisance rénale, nycturie, trouble de la prostate, anomalies urinaires, pollakiurie, incontinence urinaire, rétention urinaire	insuffisance rénale aiguë, dysurie, hématurie, insuffisance rénale, œdème scrotal, pollakiurie, incontinence urinaire

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

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

Infections et infestations : infections causées par des protozoaires

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

Troubles sanguins et lymphatiques : érythroblastopénie, insuffisance médullaire

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactique, hypogammaglobulinémie

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

Troubles vasculaires : lymphocèle

Les manifestations indésirables suivantes, non mentionnées ci-dessus, ont été signalées dans

des essais cliniques et chez des patients traités par le mofétilmycophénolate après la commercialisation du produit.

Troubles congénitaux : Des malformations congénitales, y compris des malformations multiples, ont été signalées après la commercialisation du produit chez les enfants de patientes exposées au mofétilmycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs au cours de la grossesse (voir 7.1. 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, microphtalmie);
- anomalies digitales (p. ex., polydactylie, syndactylie, brachydactylie);
- anomalies cardiaques telles que communications interauriculaires ou interventriculaires;
- anomalies de l'œsophage (p. ex., atrésie de l'œsophage);
- anomalies du système nerveux (p. ex., spina bifida).

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

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

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

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

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

Des cas de néphropathie liée au virus BK ont été observés chez des patients traités par le mofétilmycophénolate. Cette infection peut avoir des conséquences graves, allant parfois

jusqu'à la perte du greffon rénal.

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

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

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

9. Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

Voir 7. Mises en garde et précautions.
Les patients doivent savoir que, durant le traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP, les vaccins peuvent être moins efficaces et l'emploi de vaccins faits à partir de germes vivants atténués est à éviter. Pour de plus amples directives, les médecins devraient consulter le Guide canadien d'immunisation.

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

9.3 Interactions médicament et comportement

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses et comportementales n'a été réalisée.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

Cyclosporine : Le mofétilmycophénolate a été administré de façon concomitante avec

Sandimmune®, mais non avec la préparation Neoral®. La pharmacocinétique de la cyclosporine (Sandimmune®) (à des doses de 275 à 415 mg/jour) n'a pas été modifiée à la suite de l'administration de doses uniques et de doses multiples (deux fois par jour) de 1,5 g de mofétilmycophénolate à 10 transplantés rénaux stables. L'ASC_{0-12} et la C_{max} moyennes (± ET) de la cyclosporine après 14 jours de doses multiples de mofétilmycophénolate étaient respectivement de 3 290 (± 822) ng•h/mL et de 753 (± 161) ng/mL, par rapport à 3 245 (± 1088) ng•h/mL et 700 (± 246) ng/mL une semaine avant l'administration du mofétilmycophénolate. L'effet de la cyclosporine sur la pharmacocinétique du mofétilmycophénolate n'a pu être évalué dans cette étude, mais les concentrations plasmatiques d'AMP étaient semblables à celles des volontaires sains. La cyclosporine A interfère avec le cycle entérohépatique de l'AMP, ce qui entraîne une réduction de l'exposition à l'AMP de 30 à 50 % chez les transplantés rénaux traités par le mofétilmycophénolate et la cyclosporine A, comparativement aux patients recevant le sirolimus ou le bélatacept en association avec des doses semblables du mofétilmycophénolate. À l'inverse, il faut s'attendre à des changements dans l'exposition à l'AMP lorsqu'on fait passer les patients d'un traitement par cyclosporine A à un traitement par l'un des immunosuppresseurs qui n'interfèrent pas avec le cycle entérohépatique de l'AMP (voir 7 Mises en garde et précautions).

Médicaments ayant un effet sur la glucuroconjugaison

L'administration concomitante de médicaments inhibant la glucuroconjugaison de l'AMP peut augmenter l'exposition à l'AMP (p. ex., une augmentation de l'ASC0-∞ 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 Mofétilmycophénolate pour injection USP.

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

Rifampicine : Après correction en fonction de la dose, une réduction de 70 % de l'exposition à

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Autres interactions : La valeur mesurée de la clairance rénale du GAMP indique que le produit est éliminé par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. La coadministration de probénécide, un inhibiteur de la sécrétion tubulaire, et de mofétilmycophénolate à des singes triple l'ASC plasmatique du GAMP, ce qui appuie cette observation. Il est donc possible que

d'autres médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire entrent en compétition avec le GAMP, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques du GAMP ou de l'autre médicament qui subit une sécrétion tubulaire.

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment
Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale
Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament- examens de laboratoire
Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10. Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action
Le mofétilmycophénolate (MMF) a prolongé la survie des greffons allogéniques (rein, cœur, foie, intestin, membres, grêle, îlots pancréatiques et moelle osseuse) chez des modèles d'animaux de laboratoire. Il a également fait régresser le rejet aigu en cours dans des modèles d'allogreffes rénales chez le chien et d'allogreffes cardiaques chez le rat. De plus, il a inhibé l'artériopathie proliférative dans des modèles expérimentaux d'allogreffes aortiques et cardiaques chez le rat et de 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 acide mycophénolique (AMP), le métabolite actif. L'AMP est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine-monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et, de ce fait, il inhibe la voie de synthèse *de novo* du nucléotide dérivé de la guanosine sans incorporation dans l'ADN. Comme la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes B est essentiellement tributaire de la synthèse *de novo* des purines, tandis que les autres cellules peuvent utiliser des voies détournées, l'AMP a des effets cytostatiques puissants sur les

lymphocytes. L'AMP inhibe la réponse proliférative des lymphocytes T et des lymphocytes B à une stimulation allospécifique et à une stimulation par des mitogènes. L'adjonction de guanosine ou de désoxyguanosineannule les effets cytostatiques de l'AMP sur les lymphocytes. L'AMP s'oppose également à la formation d'anticorps par les lymphocytes B. L'AMP prévient la glycosylation des glycoprotéines lymphocytaires et monocytaires intervenant dans l'adhésion intercellulaire aux cellules endothéliales et peut empêcher la mobilisation des leucocytes aux foyers d'inflammation ainsi que le rejet des greffes. Le MMF n'a pas inhibé les étapes initiales de l'activation des mononucléaires périphériques chez l'humain, comme la production d'interleukine-1 (IL-1) et d'interleukine-2 (IL-2), mais il a bloqué le couplage de ces événements à la synthèse de l'ADN et à la prolifération.

10.2 Pharmacodynamie

Voir la section 10.1 Mode d'action. Renseignements supplémentaires dans la monographie de produit non inclus au moment de l'autorisation.

10.3 Pharmacocinétique

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

Absorption

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

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

Distribution

Le volume apparent de distribution moyen (± ET) de l'AMP chez 12 volontaires bien portants a été d'environ 3,6 (± 1,5) L/kg après administration i.v. et d'environ 4,0
(± 1,2) L/kg après administration orale. Aux concentrations cliniquement pertinentes, l'AMP est lié à 97 % à l'albumine plasmatique. Le GAMP est lié à 82 % à l'albumine plasmatique aux concentrations de GAMP normalement rencontrées chez les transplantés rénaux stables; cependant, à des concentrations plus élevées de GAMP (comme celles qui sont observées chez

les sujets ayant une insuffisance rénale ou dont la fonction du greffon est retardée), le taux de liaison de l'AMP peut être réduit par suite de la compétition entre le GAMP et l'AMP pour la fixation aux protéines. Le rapport moyen entre la concentration de radioactivité dans le sang et la concentration dans le plasma se situait aux alentours de 0,6, ce qui indique une faible diffusion de l'AMP et du GAMP dans les éléments figurés du sang.

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

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

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

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

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet systématique sur la pharmacocinétique de l'AMP. L'ASC moyenne de l'AMP a augmenté de 50 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (FG < 25 mL/min/1,73 m^2), mais les fluctuations autour de la moyenne étaient considérables. L'ASC moyenne du GAMP a été multipliée par un facteur de 3 à 6 voir 10.3 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 radiomarqué, la totalité de la dose administrée était récupérée; 93 % de la dose était retrouvée dans l'urine et 6 % dans les selles. La majeure partie (environ 87 %) de la dose est éliminée dans l'urine sous forme de GAMP. Aux concentrations observées en clinique, l'AMP n'est pas éliminé par l'hémodialyse. De même, les concentrations de GAMP normalement rencontrées en clinique ne sont pas modifiées par l'hémodialyse, mais à des concentrations plasmatiques supérieures à 100 mcg/mL, de faibles quantités de ce métabolite sont éliminées.

Les paramètres d'élimination varient en fonction du type de traitement concomitant avec d'autres immunosuppresseurs, du moment post-transplantation, de la concentration d'albumine plasmatique et de la fonction rénale. Chez les volontaires sains et les patients atteints de maladies auto-immunes, on a observé des valeurs approximatives de clairance de 10,6 l/h et 8,27 l/h respectivement et des valeurs de demi-vie de 17 heures. Chez les transplantés, les valeurs moyennes de clairance étaient plus élevées (entre 11,9 et 34,9 l/h) et les valeurs moyennes de demi-vie, plus courtes (entre 5 et 11 heures), avec peu de différence entre les transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparativement à celles observées immédiatement après la transplantation.
Le devenir métabolique de l'AMP repose sur l'activité de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) et la protéine 2 associée à la multirésistance médicamenteuse (*multidrug resistance-associated protein* 2 ou MRP2) participent à la biotransformation de l'AMP; des isoformes de l'OATP, la MRP2 et la protéine de résistance au cancer du sein (BRCP) sont des transporteurs participant à l'excrétion biliaire des glucuronides. La protéine 1 de multirésistance médicamenteuse (MDR1) peut aussi participer au transport de l'AMP, mais sa contribution semble restreinte au processus d'absorption. Dans le rein, l'AMP et ses métabolites interagissent fortement avec les transporteurs d'anions organiques.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'AMP et du GAMP ont été évalués chez 55 enfants (de 1 à 18 ans) qui recevaient la suspension orale de mofétilmycophénolate à raison de 600 mg/m^2 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 l'ASC de l'AMP qui étaient similaires à celles qu'on avait observées chez des adultes recevant des gélules Le mofétilmycophénolate à la dose de 1 g deux fois par jour peu après une greffe rénale. Chez l'adulte, les valeurs de l'ASC 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, l'ASC 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 évaluée de façon systématique.

- **Sexe**

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

- **Pharmacocinétique chez des sujets volontaires en bonne santé 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 bien portants et de doses multiples à des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques. Peu après la transplantation (moins de 40 jours après), l'ASC moyenne de l'AMP des receveurs de greffe en question était 30 % moins élevée que celle observée longtemps après (3 à 6 mois après), tandis que la C_{max} était environ 40 % moins élevée. C'est ce qu'on appelle la non-stationnarité de la pharmacocinétique de l'AMP.

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

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

	Dose/Voie	**T_{max} (h)**	**C_{max} (mcg/mL)**	**ASC totale (mcg•h/mL)**
Volontaires sains (dose unique)	1 g/orale	0,80 (± 0,36) (n = 129)	24,5 (± 9,5) (n = 129)	63,9 (± 16,2) (n = 117)
Transplantés rénaux (deux fois par jour) **Délai après la transplantation**	**Dose/Voie**	**T_{max} (h)**	**C_{max} (mcg/mL)**	**ASC_{0-12} durant l'intervalle posologique (mcg•h/mL)**
5 jours	1 g/i.v.	1,58 (± 0,46) (n = 31)	12,0 (± 3,82) (n = 31)	40,8 (± 11,4) (n = 31)

6 jours	1 g/orale	1,33 (± 1,05) (n = 31)	10,7 (± 4,83) (n = 31)	32,9 (± 15,0) (n = 31)
Peu après (< 40 jours)	1 g/orale	1,31 (± 0,76) (n = 25)	8,16 (± 4,50) (n = 25)	27,3 (± 10,9) (n = 25)
Peu après (< 40 jours)	1,5 g/orale	1,21 (± 0,81) (n = 27)	13,5 (± 8,18) (n = 27)	38,4 (± 15,4) (n = 27)
Longtemps après (> 3 mois)	1,5 g/orale	0,90 (± 0,24) (n = 23)	24,1 (± 12,1) (n = 23)	65,3 (± 35,4) (n = 23)
Transplantés cardiaques (deux fois par jour) **Délai après la transplantation**	**Dose/Voie**	**T_{max} (h)**	**C_{max} (mcg/mL)**	**ASC_{0-12} durant l'intervalle posologique (mcg•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) **Délai après la transplantation**	**Dose/Voie**	**T_{max} (h)**	**C_{max} (mcg/mL)**	**ASC_{0-12} durant l'intervalle posologique (mcg•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 (5-8 jours)	1,5 g/orale	1,15 (± 0,432) (n = 20)	13,1 (± 6,76) (n = 20)	29,2 (± 11,9) (n = 20)
Longtemps après (3 mois)	1,5 g/orale	1,44 (± 1,03) (n = 9)	16,3 (± 11,9) (n = 9)	38,6 (± 10,8) (n = 9)
Longtemps après (> 6 mois)	1,5 g/orale	1,37 (± 0,477) (n = 9)	19,6 (± 9,86) (n = 9)	52,5 (± 14,4) (n = 9)

*Les valeurs de l''ASC_{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 sujets dont la fonction du greffon rénal a été retardée après une transplantation, l'ASC_{0-12} moyenne de l'AMP était sensiblement la même, mais l'ASC_{0-12} du GAMP était de 2 à 3 fois plus élevée que chez les transplantés n'affichant pas de retard dans la fonction du greffon rénal. Dans les trois études pivots sur la prévention du rejet, un retard dans la fonction du greffon a été observé chez 298 des 1 483 sujets (20 %). Bien que l'incidence de 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 effets n'étaient pas plus fréquents avec le mofétilmycophénolate qu'avec l'azathioprine ou un placebo. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces patients, mais une surveillance étroite s'impose (voir 4.2. 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 mcg/mL), l'hémodialyse n'élimine que de faibles quantités de GAMP.

- **Insuffisance rénale et insuffisance hépatique**

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

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

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

- **Insuffisance hépatique**

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

cause de l'affection. Dans une étude où des doses uniques intraveineuses (1 g) ont été administrées à 6 volontaires porteurs d'une cirrhose alcoolique, l'ASC de l'AMP était de 44,1 mcg•h/mL (± 15,5).

- **Insuffisance rénale**

Dans une étude sur des doses uniques, on a administré du MMF sous forme de gélule ou par perfusion intraveineuse de 40 minutes. Après l'administration orale, l'ASC moyenne de l'AMP plasmatique était à peu près 75 % plus élevée chez les volontaires ayant une insuffisance rénale chronique grave (filtration glomérulaire [FG] < 25 mL/min/1,73 m^2) que chez les volontaires sains (FG > 80 mL/min/1,73 m^2). Toutefois, l'ASC moyenne du GAMP après l'administration de doses uniques était de 3 à 6 fois plus élevée chez les volontaires présentant une insuffisance rénale grave que chez les volontaires ayant une insuffisance rénale légère ou les volontaires en santé, ce qui cadre avec l'élimination rénale du GAMP. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'exposition à long terme à ce niveau de GAMP.

Après une seule dose (1 g) intraveineuse à quatre volontaires ayant une insuffisance rénale chronique grave (FG < 25 mL/min/1,73 m^2), l'ASC de l'AMP plasmatique était de 62,4 mcg•h/mL (± 19,3). L'administration de doses multiples de MMF à des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique grave n'a pas été étudiée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

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

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Mofétilmycophénolate pour injection USP : Conserver la poudre entre 15°C et 30 °C. Solution reconstituée / solutions pour perfusion rediluées: Conserver entre 15°C et 30 °C.
Instaurer, dans un délai maximum de 4 heures, le traitement aux solutions reconstituées et aux solutions pour perfusion rediluées.

Élimination des médicaments non utilisés ou périmés
La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite au minimum. Les médicaments ne doivent pas être éliminés par les eaux usées et l'élimination par les déchets ménagers doit être évitée. Utilisez les « systèmes de collecte » établis, s'ils existent dans votre région.

12. Particularités de manipulation du produit

Le mofétilmycophénolate a démontré des effets tératogènes (voir 7 Mises en garde et précautions). Manipuler et préparer les solutions de Mofétilmycophénolate pour injection USP avec soin. Éviter tout contact de la solution avec la peau. En cas de contact avec la peau, laver à

fond la surface exposée avec de l'eau et du savon; en cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau claire. En cas de renversement accidentel de la poudre, nettoyer à l'aide d'un essuie-tout humide. Il est recommandé de porter des gants jetables pendant la reconstitution du produit et le nettoyage de la surface extérieure du flacon / bouchon et de la la table après la reconstitution.

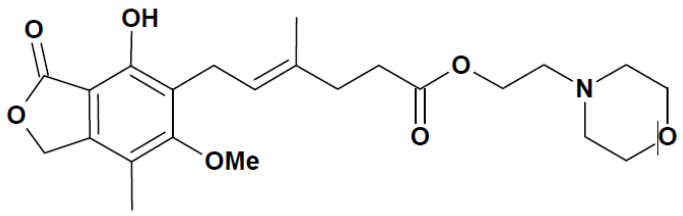
Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune :	Mofétilmycophénolate
Nom chimique	2-morpholinoéthyl(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3- oxo-5-isobenzofuranyl)-4-méthyl-4-hexènoate
Formule moléculaire et masse moléculaire	$C_{23}H_{31}NO_7$ 433,50 g/mol

Formule développée



Propriétés physiochimiques : Le mofétilmycophénolate est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé

Caractéristiques du produit :

Solubilité : Très soluble dans l'acétone, soluble dans le methanol, à peine soluble dans l'alcool déshydraté et légèrement soluble dans l'eau.

Valeurs PKa : pKa_1 = 5,6 pour le groupement fonctionnel morpholino
pKa_2 = 8,5 pour le groupemnt fonctionnel phénolique

Coefficient de partage : Le coefficient de partage apparent dans une solution tampon 1- octanol / eau (pH 7,4) est de 238.

Point de fusion :Entre 95,5 et 98 ºC

Le nom chimique du chlorhydrate de mofétilmycophénolate est le chlorhydrate de 2-morpholinoéthyl(E)- 6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-méthyl-4-hexènoate. Sa formule moléculaire est $C_{23}H_{31}NO_7$ HCl et son poids moléculaire est de 469,96. Le chlorhydrate de mofétilmycophénolate est formé *in situ* et a une solubilité de 65,8 mg/mL dans une solution de dextrose à 5 % USP injectable.

14. Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

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

Transplantation rénale

Adultes

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

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

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

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

Étude américaine (N = 499)	**Mofétilmycophénolate 2 g/jour (N = 167)**	**Mofétilmycophénolate 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)	**Mofétilmycophénolate 2 g/jour (N = 173)**	**Mofétilmycophénolate 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)	**Mofétilmycophénolate 2 g/jour (N = 165)**	**Mofétilmycophénolate 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 confirmé par biopsie durant le traitement	17,0 %	13,8 %	46,4 %

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

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

Tableau 8 Études sur la transplantation rénale

Incidence cumulative de perte du greffon et de décès combinés à 12 mois			
Étude	**Mofétilmycophénolate 2**	**Mofétilmycophénolate 3**	**Groupe témoin**

	g/jou	g/jour	(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 mofétilmycophénolate administrée à raison de 600 mg/m^2 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.

Mofétilmycophénolate a été bien toléré par les enfants voir 8 Effets indésirables), et ses propriétés pharmacocinétiques étaient similaires à celles notées chez des patients adultes recevant des gélules CellCept 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 transplantés rénaux adultes.

Transplantation cardiaque

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

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

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

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

Tableau 9 Étude sur la transplantation cardiaque
Rejet à 6 mois Décès ou retransplantation à 1 an

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

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

Transplantation hépatique

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

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

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

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

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

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

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

toxiques.

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

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

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

Survie des xénogreffes cardiaques chez les primates

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

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

Une biopsie cardiaque prélevée chez un singe du groupe 4 à 618 jours après la transplantation a révélé l'absence de maladie oblitérante au niveau de l'intima de l'artère coronaire. Une coronaropathie bénigne a été décelée seulement dans deux autres biopsies prélevées chez les animaux du groupe 4 et consistait en une tuméfaction endothéliale moyenne. Il n'y avait aucun signe de prolifération de l'intima des coronaires chez ce groupe.

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

En conclusion, le MMF, en association avec des doses sous-thérapeutiques de CsA et de stéroïdes, a prolongé la survie des 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 receveurs des allogreffes sont demeurés normoglycémiques, ce qui dénote l'induction d'une tolérance. Les souris tolérantes ont résisté à une deuxième greffe provenant de la même souche de donneurs mais ont rejeté le greffon issu d'un tiers donneur, ce qui indique que le MMF induit une tolérance spécifique. Le MMF (80 mg/kg/jour) n'a pas réduit l'incidence de maladie chez les souris (NOD) qui sont devenues spontanément diabétiques.

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

Mode d'action

Effets immunosuppresseurs

Études *in vitro* sur des cellules humaines

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

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

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

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

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

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

L'interféron (IFN-□) 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 CI50 variant de 0,37 à 0,42 mcM, ce qui équivaut à environ 10 fois la concentration requise pour inhiber la prolifération des lymphocytes.

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

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

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

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

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

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

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

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

On a induit la réaction des lymphocytes en culture mixte à l'aide de splénocytes de souris C57Bl/6J comme cellules répondeuses et de splénocytes de souris BALB/cJ comme cellules stimulatrices. Après 4 jours d'incubation en présence d'AMP à diverses concentrations, on a

déterminé la prolifération cellulaire en mesurant l'incorporation de ^{3}H-thymidine et la viabilité cellulaire par l'exclusion du bleu trypan. La CI_{50} pour l'AMP a été établie à 0,4 mcM; la viabilité des cellules a été réduite aux concentrations d'AMP $\geq$ 0,3 mcM.

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

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

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

Études *in vivo* chez des animaux expérimentaux

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

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

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

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

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

Effets anti-inflammatoires

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

La maladie auto-immune qui survient chez les souris MRL/pr génétiquement prédisposées a également été partiellement réduite par l'administration d'AMP pendant 30 jours, à partir de

l'âge de 5,5 mois. Dans l'arthrite provoquée par un défaut du collagène chez la souris, l'AMP n'a pas modifié de façon substantielle les symptômes ou l'incidence de la maladie à la dose testée (10,5 mg/kg/jour), mais cette dose a été jugée inférieure au seuil d'activité thérapeutique chez la souris, comme il a été observé dans d'autres modèles.

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

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

Dans le cadre d'un dépistage aléatoire, on a évalué l'effet *in vitro* de l'AMP sur l'inhibition de l'activité de la 15-lipoxygénase et de la 5-lipoxygénase (5-LO) et de la synthèse du thromboxane 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 mcM).

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

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

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

Pharmacologie générale

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

Les effets sur le SNC ont été déterminés chez la souris à l'aide d'un test sur le comportement global (profil d'Irwin), d'une épreuve d'activité locomotrice spontanée, d'une étude sur le déficit neurologique induit, d'essais sur les doses maximales d'électrochocs et de pentétrazol 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 davantage 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 □-adrénergiques, les récepteurs □-adrénergiques et les récepteurs muscariniques, ce qui évoque l'absence probable d'activité de ces substances sur le système neurovégétatif**.**

Pharmacocinétique et devenir métabolique

Lorsqu'il a été administré par voie orale à des animaux et à des humains, le MMF a été transformé rapidement et en majeure partie en AMP. À la suite de l'ingestion de MMF non radiomarqué ou de [^{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 non plus 5 minutes et plus après la perfusion. Les études *in vitro* subséquentes sur des tissus provenant de singes et d'humains ont mis en évidence que des homogénats de foie, de muqueuse intestinale et de rein hydrolysent le MMF en AMP et en hydroxyéthylmorpholine.

Interactions médicamenteuses fondées sur la pharmacocinétique

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

élevée et celle du GAMP 2,9 fois plus élevée.

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

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

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

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

En clinique, le MMF sera administré par voie orale sous forme de gélules. C'est pourquoi les études de toxicologie ont porté principalement sur l'administration orale (gavage). On sait que la biodisponibilité de l'AMP après l'administration orale de MMF et l'efficacité de l'absorption du MMF avoisinent 80 à 100 % chez les rongeurs (souris, rats) et 50 à 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.

<u>Toxicité (aiguë) de doses uniques</u>
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 11Études sur la toxicité (aiguë) de doses uniques

Document Nº	Type d'étude	Espèce	Dose (mg/kg)	Voie
Préparation orale				
AT 4107	Aiguë	Souris	500-4 000	Orale
AT 4108	Aiguë	Rat	125-1 000	Orale
AT 4109	Aiguë	Rat	250-2 000	Sous-cutanée
AT 4099	Aiguë	Singe	500-1 000	Orale
Préparation intraveineuse				
AT 5996	Aiguë	Rat	10-100	Intraveineuse

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

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

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

Toxicité de doses multiples

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

Tableau 12 Études sur la toxicité de doses multiples

Document Nº	Type d'étude	Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée[a]
Préparation orale					
AT 5316	Subchronique	Souris	0, 6, 25, 100, 300	Orale	3 mois
AT 4155	Subchronique	Rat	0, 3, 9, 30	Orale	1 mois/1 mois
AT 4831	Chronique	Rat	0, 2, 6, 20	Orale	6 mois/1 mois
AT 6213	Chronique	Rat	0, 2, 6, 15	Orale	12 mois
AT 5105	Subchronique	Chien	0, 6, 20, 60	Orale	3 mois
AT 6214	Chronique	Chien	0, 3, 9, 30	Orale	12 mois/1 mois
AT 4119	Subchronique	Singe	0, 15, 45, 150	Orale	1 mois/1 mois
AT 4858	Chronique	Singe	0, 6, 20, 70	Orale	6 mois/1 mois
Préparation intraveineuse					
AT 5995	Subchronique	Rat	0, 3, 9, 30	Intraveineuse	1 mois
AT 6687	Subchronique	Singe	0, 50, 100, 200	Intraveineuse	2 semaines
AT 5997	Subchronique	Singe	0, 5, 15, 25	Intraveineuse	1 mois

[a] Durée de l'administration / durée de la période de récupération

Administration orale

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

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

Une augmentation de l'incidence de lésions virales (herpèsvirus B) et parasitaires a été

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

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

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

Administration intraveineuse

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

On a administré à des singes une dose de 5 mg/mL de MMF par perfusion intraveineuse une fois par jour pendant 0,5, 1 ou 2 heures, correspondant à 50, 100 ou 200 mg/kg/jour, pendant 14 jours. Tous les singes ont survécu pendant la durée du traitement. Les veines des singes ayant reçu la perfusion de MMF affichaient les changements caractéristiques d'une irritation locale. À 200 mg/kg/jour, on a noté une réduction des paramètres érythrocytaires dans le sang

périphérique et une diminution du nombre de cellules érythroïdes dans la moelle osseuse. Aucun autre signe histopathologique de toxicité générale n'a été observé.

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

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

Pouvoir cancérogène

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 13.

Tableau 13 Études sur le pouvoir cancérogène chez la souris et le rat

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

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 transplantés rénaux et à 0,3 fois la dose clinique recommandée (3 g/jour) pour les transplantés cardiaques, après correction en fonction de la SC.

On a administré à des rats 3, 7 ou 15 mg/kg/jour de MMF par gavage une fois par jour pendant au moins 104 semaines. Le MMF n'a pas été cancérogène chez le rat. La plus forte dose, 14 mg/kg/jour, a été considérée comme la dose tolérée maximale pouvant être administrée,

d'après les effets liés au traitement, notamment réduction de la survie (mâles), diminution du gain pondéral et anémie. La plus forte dose administrée équivalait à 0,08 fois la dose clinique recommandée pour les transplantés rénaux et à 0,05 fois la dose clinique recommandée pour les transplantés cardiaques, après correction en fonction de la SC. Ces doses étaient inférieures à celles qui sont administrées aux patients, mais elles correspondaient aux doses maximales chez ces espèces et elles ont été jugées suffisantes pour évaluer le risque chez l'humain (voir Tableau 16: 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 14 Études *in vitro* et *in vivo* sur le pouvoir mutagène

Document nº	Type d'étude	Espèce / Test / Doses
MMF		
AM 0312	Mutagenèse	*Salmonella typhimurium* (avec ou sans activation). Test d'Ames, 1-10 000 mcg par boîte de Pétri.
AM 0313	Mutagenèse	*Saccharomyces cerevisiae* (avec ou sans activation). Conversion génique mitotique, 1-10 000 mcg/mL.
AM 0314	Mutagenèse	Cellules ovariennes de hamsters chinois (avec ou sans activation). Aberrations chromosomiques, 10-1 000 mcg/mL.
AM 0341	Mutagenèse	Cellules ovariennes de hamsters chinois (avec ou sans activation). Aberrations chromosomiques, 0,89-1 293,1 mcg/mL.
AM 0315	Mutagenèse	Micronoyaux de souris. 300, 1 000, 3 000 mg/kg. Administration orale. Dose unique suivie de 3 jours d'observation.
Acide mycophénolique		
AM 0207	Mutagenèse	*Salmonella typhimurium* (avec ou sans activation). Test d'Ames (monoculture) (étude de triage non conforme aux directives des bonnes pratiques de laboratoire). 1-10 000 mcg par boîte de Pétri.

Le MMF n'a pas induit de mutations ponctuelles (test d'Ames) ni de dommages primaires au niveau de l'ADN (test de conversion génique au cours de la mitose chez la levure) avec ou sans activation métabolique. Dans deux essais visant à vérifier les effets clastogènes du MMF, le produit n'a pas été mutagène *in vivo* (test sur les micronoyaux de souris) ni *in vitro* en présence d'activation métabolique (test sur les aberrations chromosomiques au niveau des cellules provenant des ovaires de hamsters chinois [OHC]). Des aberrations chromosomiques sont survenues *in vitro* en l'absence d'activation métabolique dans le test initial, mais seulement à

des doses (249-300 mcg/mL) ayant des effets cytotoxiques marqués, produisant entre autres des anomalies au niveau des monocouches de cellules, des débris cellulaires flottants et une réduction du nombre de cellules en division mitotique. Aucune activité mutagène n'a été notée avec ou sans activation métabolique lors d'essais répétés sur les cellules OHC aux doses (0,89-5 mcg/mL) qui avaient des effets toxiques moins marqués. La plus forte dose dans cette étude répétée a entraîné le taux de toxicité visé dans les cellules en culture (réduction de l'indice mitotique de 50 à 80 %). D'après l'évaluation de l'ensemble des résultats de ces deux essais, le test initial utilisant des cellules OHC sans activation métabolique a donné lieu à des faux positifs attribuables à une cytotoxicité excessive.

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

Toxicité pour la reproduction

Des études sur la fonction reproductrice mâle et femelle, des études de tératogenèse 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 15 Études sur la reproduction

Document Nº	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	Tératogenèse	Rat	0, 0,6, 2, 6	Orale
AT 4667	Tératogenèse	Lapin	0, 10, 30, 90	Orale
AT 6206	Toxicité périnatale/postnatale	Rat	0, 1, 3, 10	Orale

Fertilité et reproduction (segment I)

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

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

tératogène. Aucun effet sur la fertilité relié au traitement n'est survenu chez les femelles P1, les femelles P2 et les mâles P2. La dose-seuil à laquelle aucun effet toxique n'était évident était de 1,5 mg/kg/jour.

Pouvoir tératogène (segment II)

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

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

Toxicité périnatale / postnatale (segment III)

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

Toxicologie spéciale :

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

Tableau 16 Études particulières sur la toxicité

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

[a] Durée d'administration/durée de la période d'observation

Formulation de toxicologie orale

Des ratons nouveau-nés (14 jours) ont reçu des doses orales de 3, 9 ou 30 mg/kg/jour de MMF une fois par jour pendant 4 semaines. Une diminution du gain pondéral est survenue chez les mâles à 30 mg/kg/jour et chez les femelles à 9 et 30 mg/kg/jour. À la dose de 30 mg/kg/jour, on a observé les anomalies suivantes : réduction des paramètres des érythrocytes, diminution de la cellularité médullaire osseuse, réduction du nombre de centres germinatifs lymphoïdes

actifs, hausse du nombre de plaquettes et accroissement de l'hématopoïèse extramédullaire splénique. Aucun effet lié au traitement n'est survenu à la dose de 3 mg/kg/jour.

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

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

Toxicologie juvénile : Sans objet

17 Monographies de référence

1. [Pr]CellCept® i.v., (poudre lyophylisée, 500 mg / fiole), numéro de contrôle de la présentation 501043, monographie de produit, Hoffmann-La Roche Ltée. Le 17 septembre 2026

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

LISEZ ATTENTIVEMENT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Mofétilmycophénolate pour injection USP
Poudre pour solution

Lisez attentivement cette notice avant de commencer à prendre **Mofétilmycophénolate pour injection USP** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement de votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouvelles informations sur **Mofétilmycophénolate pour injection USP**.

Mises en garde et précautions importantes

- Mofétilmycophénolate pour injection USP peut entraîner une perte de grossesse au **premier trimestre (fausse couche)** et des anomalies congénitales lorsqu'il est utilisé avec d'autres médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organes. Vous ne devez pas prendre Mofétilmycophénolate pour injection USP si vous êtes enceinte. La prise de Mofétilmycophénolate pour injection USP pendant la grossesse peut nuire au bébé à naître. Les femmes doivent subir deux tests de grossesse négatifs avant de commencer le traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP. Les femmes doivent utiliser deux formes fiables de contraception en même temps qu'elles prennent du mofétilmycophénolate pour injection USP. Voir « Autres mises en garde à connaître, patientes » pour plus d'informations.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP **supprime votre système immunitaire**. Cela peut vous rendre plus susceptible de contracter des **infections** et certains **cancers**, comme le lymphome.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP vous sera prescrit par un médecin ayant l'expérience des médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organes.

Pourquoi utilise-t-on Mofétilmycophénolatepour injection USP ?

- Mofétilmycophénolate pour injection USP est utilisé après une greffe de rein, de cœur ou de foie pour aider à prévenir le rejet de l'organe.
- Il est utilisé avec d'autres médicaments, notamment la cyclosporine et des médicaments appelés corticostéroïdes. .

Comment Mofétilmycophénolate pour injection USP agit-il ?

Mofétilmycophénolatepour injection USP agit en ralentissant le système de défense de votre organisme (système immunitaire). Lorsque vous recevez une greffe d'organe, Mofétilmycophénolate pour injection USP empêche votre organisme de rejeter cet organe.

Quels sont les ingrédients de Mofétilmycophénolate pour injection USP ?

Ingrédients médicinaux : Mofétilmycophénolate (sous forme de chlorhydrate de mofétilmycophénolate).

Ingrédients non médicinaux :

Acide citrique, 5 mg, acide chlorhydrique, 45,625 mg, polysorbate 80, 25 mg, et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Mofétilmycophénolate pour injection USP est offert dans les formes posologiques suivantes :
Mofétilmycophénolate pour injection USP est disponible pour les patients qui sont incapables de prendre des médicaments par voie orale. Il se présente sous forme de poudre pour solution contenant 500 mg de mofétilmycophénolate.

N'utilisez pas Mofétilmycophénolate pour injection USP si :
- vous êtes allergique au mofétilmycophénolate ou à l'acide mycophénolique.
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient de Mofétilmycophénolate pour injection USP.
- vous êtes enceinte.
- vous allaitez
- vous êtes en âge de procréer et n'utilisez pas de méthode contraceptive hautement efficace.
- vous n'avez pas obtenu de résultat à un test de grossesse indiquant que vous n'êtes pas enceinte.
- vous êtes allergique au polysorbate 80 (également connu sous le nom de TWEEN).

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre Mofétilmycophénolate pour injection USP. Parlez-lui de tout problème ou état de santé :
- Si vous suivez déjà un traitement immunosuppresseur.
- Des maladies rares appelées syndrome de Lesch-Nyhan et de Kelley-Seegmiller.
- Troubles digestifs, y compris ceux de l'estomac ou des intestins.
- Troubles rénaux graves.

Autres mises en garde que vous devez connaître :
Mises en garde importantes pour les femmes prenant Mofétilmycophénolate pour injection USP
- Ne prenez pas Mofétilmycophénolate pour injection USP si vous êtes enceinte.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP peut provoquer une perte de grossesse au premier trimestre (fausse couche) et des malformations congénitales lorsqu'il est utilisé avec d'autres médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organes.
- Ces anomalies congénitales peuvent affecter le développement des oreilles, des membres, du visage, du cœur et du cerveau du bébé.
- Vous ne pouvez prendre Mofétilmycophénolate pour injection USP que si vous n'êtes pas enceinte et si vous utilisez une méthode de contraception très efficace.
- Si vous pensez être enceinte, informez-en immédiatement votre médecin. Continuez à prendre Mofétilmycophénolate pour injection USP jusqu'à ce que vous voyiez votre médecin. Il vous parlera des autres médicaments que vous pouvez prendre pour prévenir le rejet de votre organe transplanté.
- Les femmes qui peuvent tomber enceintes doivent subir deux tests de grossesse sanguins ou urinaires dont les résultats sont négatifs. Le second test doit être effectué 8 à 10 jours après le premier. Vous ne pouvez commencer à prendre Mofétilmycophénolate pour injection USP que si les tests sont négatifs. On vous fera répéter les tests de grossesse lors des visites de suivi.
- Vous devez toujours utiliser deux méthodes fiables de contraception :

    - avant de commencer à prendre Mofétilmycophénolate pour injection USP,
    - pendant toute la durée de votre traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP et
    - pendant 6 semaines après l'arrêt du traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP.
- Demandez à votre médecin quelles sont les meilleures méthodes de contraception pour vous. Si vous prenez des contraceptifs oraux (pilules contraceptives) pendant que vous utilisez Mofétilmycophénolate pour injection USP, vous devez également utiliser une autre forme de méthode contraceptive. En effet, Mofétilmycophénolate pour injection USP peut rendre les contraceptifs oraux moins efficaces.
- **N**'allaitez **pas** votre bébé si vous prenez le Mycophénolate Mofétil pour injection USP, car il peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé.
- Assurez-vous d'être présente à **tous** les rendez-vous de votre clinique de transplantation. Au cours de ces visites, des tests de grossesse peuvent être administrés par votre médecin.

Mises en garde importantes pour les hommes prenant Mofétilmycophénolate pour injection USP :
- Si vous êtes un homme sexuellement actif, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Ou encore, votre partenaire féminine doit utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez Mofétilmycophénolate pour injection USP. Une contraception efficace doit être utilisée pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP.
- Les hommes ne doivent pas donner leur sperme pendant le traitement et pendant les 90 jours suivant l'arrêt du traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP.

Infections et cancers graves :

- Mofétilmycophénolate pour injection USP supprime votre système immunitaire. Cela peut vous rendre plus susceptible de contracter des infections et certains cancers, tels que le lymphome et le cancer de la peau.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP ralentit votre système immunitaire. Cela peut affecter la capacité de votre organisme à combattre les infections. Vous êtes plus susceptible de contracter des infections lorsque vous prenez Mofétilmycophénolate pour injection USP. Certaines de ces infections peuvent être graves et mortelles. Ces infections comprennent : les infections virales, une infection cérébrale appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive, la septicémie et d'autres infections. Il peut également provoquer l'apparition d'autres infections dans votre organisme, comme l'hépatite B ou C ou des infections causées par des polyomavirus. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour plus d'informations.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP augmente le risque de développer certains cancers, en *particulier le cancer de la peau. Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour plus d'informations. Vous devez limiter le temps que vous vous exposez au soleil et aux rayons UV. Pour ce faire, vous devez*
    - *porter des vêtements protecteurs qui couvrent également votre tête, votre cou, vos bras et vos jambes.*
    - *utiliser un écran solaire doté d'un facteur de protection solaire (FPS) élevé.*

Mises en garde supplémentaires importantes pour tous les patients qui prennent Mofétilmycophénolate *pour injection USP :*

- Informez tous les professionnels de la santé que vous consultez que vous prenez Mofétilmycophénolate pour injection USP.
- Veillez à respecter **tous** vos rendez-vous à la clinique de transplantation. Au cours de ces visites, il faudra mesurer la formule sanguine complète toutes les semaines pendant le premier mois, deux fois par mois pendant les deuxième et troisième mois de traitement, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Votre médecin peut parfois demander des analyses de sang supplémentaires.
- Vous ne devez pas donner de sang pendant le traitement et pendant au moins 6 semaines après la prise de Mofétilmycophénolate pour injection USP.
- Pendant le traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP, les vaccins peuvent être moins efficaces. De plus, vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants. Parlez-en à votre médecin avant de recevoir tout vaccin.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP peut affecter votre capacité à conduire et à manipuler des machines. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, attendez de vous sentir à nouveau bien.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médecines douces.
Les produits suivants peuvent interagir avec Mofétilmycophénolate pour injection USP :
- Acyclovir, un médicament antiviral;
- Ganciclovir ou valganciclovir, médicaments antiviraux;
- Isavuconazole, un médicament antiviral;
- Tacrolimus, utilisé pour supprimer le système immunitaire de l'organisme;
- Telmisartan, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle;
- Rifampicine, un antibiotique;
- Azathioprine, utilisé pour supprimer le système immunitaire de l'organisme;
- Les antiacides, qui neutralisent l'acidité de l'estomac;
- Les inhibiteurs de la pompe à protons, comme le lansoprazole et le pantoprazole;
- Renagel® (sevelamer), ou d'autres chélateurs de phosphate sans calcium;
- Cholestyramine, qui est utilisée pour traiter l'hypercholestérolémie;
- Les traitements antibiotiques combinés pris en même temps.

Comment prendre Mofétilmycophénolate pour injection USP :
- Mofétilmycophénolate pour injection USP vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Il sera administré par perfusion directement dans votre veine.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP vous sera administré le plus tôt possible après la transplantation.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être pris avec d'autres médicaments immunosuppresseurs (tels que la ciclosporine et les corticostéroïdes). Discutez avec votre médecin si vous devez arrêter ou poursuivre les autres médicaments immunosuppresseurs que vous preniez.

Dose habituelle :
Votre médecin décidera de la dose de Mofétilmycophénolate pour injection USP que vous recevrez et du moment où vous la recevrez.

Transplantés rénaux
Adultes

- Une dose de 1 g administrée par voie intraveineuse (sur 2 heures) deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) est recommandée après une transplantation rénale.

Transplantés cardiaques
Adultes

- Une dose de 1,5 g administrée par voie intraveineuse (pendant **au moins 2 heures**) deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g) est recommandée après une transplantation cardiaque chez les adultes.

Transplantés hépatiques Adultes

- Une dose de 1 g deux fois par jour administrée par voie intraveineuse (sur **au moins 2 heures**) deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) est recommandée après une transplantation hépatique chez les adultes.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Mycophénolate Mofétil pour injection USP, 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 une dose de Mofétilmycophénolate pour injection USP, votre médecin décidera quand vous devrez recevoir votre prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de Mofétilmycophénolate pour injection USP ?
Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez avoir en prenant Mofétilmycophénolate pour injection USP. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate**
	Dans les cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
TRÈS FRÉQUENT			
Douleur abdominale		✓	
Présence de sang dans l'urine		✓	
Constipation		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate**
	Dans les cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
Augmentation de la toux		✓	
Diarrhée		✓	
Fièvre		✓	
Respiration difficulté		✓	
Maux de tête		✓	
Hypertension		✓	
Enflure d'une partie du corps		✓	
Vomissements		✓	
Faiblesse		✓	
FRÉQUENT			
Douleur au niveau de la poitrine et du dos		✓	
Étourdissements		✓	
Brûlures d'estomac		✓	
Tremblements involontaires		✓	
Faiblesse musculaire		✓	
Nausée		✓	
Saignements de nez		✓	
Insomnie		✓	
Douleurs à l'estomac		✓	
Septicémie (infection grave) : fièvre et frissons, faible température corporelle, rythme cardiaque rapide, nausées et vomissements.		✓	
Perforation gastro-intestinale (un trou dans l'estomac ou les intestins) : frissons ou fièvre, nausées, douleurs abdominales sévères, vomissements.		✓	
RARE			
Sang ou selles noires et goudronneuses		✓	
INCONNU			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection du cerveau) : perte de coordination, difficulté à marcher, affaissement du visage, perte de la vision, difficulté à parler.		✓	
Infections : courbatures et douleurs corporelles, furoncles sur la peau, frissons, symptômes du		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate**
	Dans les cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
rhume, maux d'oreille, symptômes de la grippe, maux de tête, douleurs en urinant, maux de gorge, coupures et éraflures rouges, avec du pus ou qui ne guérissent pas.			
Aplasie érythrocytaire pure (la moelle osseuse cesse de produire des globules rouges) : vertiges, évanouissements, fatigue, sensation de malaise, peau pâle, selles pâles, rythme cardiaque rapide, essoufflement, faiblesse.		✓	
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		✓	
Suppression de la moelle osseuse (forte diminution de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : fatigue, accélération du rythme cardiaque, ecchymoses inattendues, saignements ; pâleur de la peau, des lèvres et du lit unguéal ; vertiges.		✓	
Néphropathie associée au virus BK (maladie rénale due à une infection) : changements dans la vision, comme une vision floue ; changements dans la couleur de l'urine (urine de couleur brune ou rouge) ; difficulté à uriner ; besoin d'uriner plus que la normale ; toux, rhume ou difficulté à respirer ; fièvre, douleur musculaire ou faiblesse.		✓	
Certains types de cancers (tels que le lymphome et le cancer de la peau) : nouveaux grains de beauté, lésions ou bosses cutanées ; modification de la taille ou de la couleur d'un grain de beauté, grains de beauté à bords irréguliers ou asymétriques, fièvre, fatigue prolongée, perte de poids, gonflement des ganglions lymphatiques, modification des habitudes d'évacuation des selles ou de la vessie, saignements ou écoulements inhabituels, apparition d'une bosse ou de zones épaisses dans le sein ou ailleurs sur le corps,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate**
	Dans les cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
troubles gastriques inexpliqués ou difficultés à avaler, toux tenace ou enrouement, sueurs nocturnes.			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de 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) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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 :

- **Gardez Mofétilmycophénolate pour injection USP hors de la portée et de la vue des enfants.** Un enfant qui prend accidentellement le médicament peut être gravement blessé. Il est préférable de fermer à clé un tiroir ou une armoire si vous avez de jeunes enfants à la maison.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP, poudre pour solution, doit être conservé à température ambiante (15ºC- 30ºC). Le professionnel de la santé conservera les solutions reconstituées /administrées par perfusion à température ambiante (15 à 30 °C).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP ne doit pas être utilisé après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage.

Si vous souhaitez obtenir plus d'information à propos de Vocarvi[MC] :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html et sur le site Web du

fabricant https://www.sterimaxinc.com/fr/ ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-881-3550.

Ce feuillet a été préparé par SteriMax

Dernière révision : Le 29 septembre 2026