

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mycophenolat Mofetil Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 0,083 mmol (1,90 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé biconvexe de couleur lavande, uni sur les deux faces.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Mycophenolat Mofetil Sandoz est indiqué en association avec la ciclosporine et les corticostéroïdes, pour la prophylaxie du rejet aigu de greffe chez les patients recevant une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Mycophenolat Mofetil Sandoz doit être initié et poursuivi par des spécialistes des transplantations ayant les qualifications appropriées.

#### Posologie

##### *Utilisation en cas de transplantation rénale*

##### Adultes

Par voie orale, le traitement par Mycophenolat Mofetil Sandoz doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

##### Population pédiatrique âgée de 2 à 18 ans

La dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m<sup>2</sup> administrés par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). Mycophenolat Mofetil Sandoz doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m<sup>2</sup>, à une dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Comme certaines réactions indésirables se produisent plus souvent dans cette tranche d'âge (voir rubrique 4.8) que chez les adultes, une réduction temporaire de la posologie ou une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire; celle-ci devra tenir compte de facteurs cliniques pertinents, notamment de la sévérité de la réaction.

#### Population pédiatrique < 2 ans

Les données de sécurité et d'efficacité chez les enfants de moins de 2 ans sont limitées. Elles sont insuffisantes pour émettre des recommandations posologiques et dès lors, l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

#### *Utilisation en transplantation cardiaque*

##### Adultes

Par voie orale, mycophénolate mofétil doit être initié dans les 5 jours qui suivent la transplantation. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

##### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible pour les patients transplantés cardiaques pédiatriques.

#### *Utilisation en transplantation hépatique*

##### Adultes

Le mycophénolate mofétil intraveineux doit être administré pendant les 4 premiers jours qui suivent la transplantation hépatique, Mycophenolat Mofetil Sandoz oral étant initié ensuite dès qu'il peut être toléré. La dose orale recommandée chez les patients transplantés hépatiques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

##### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible pour les patients transplantés hépatiques pédiatriques.

#### *Utilisation auprès de populations particulières*

##### Personnes âgées

La dose recommandée de 1,0 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques est appropriée pour les patients âgés.

#### *Insuffisance rénale*

Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), il faut éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g deux fois par jour, en dehors de la période suivant immédiatement la greffe. Ces patients doivent en outre faire l'objet d'une surveillance étroite.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients présentant un retard à la prise de fonction du greffon rénal après l'intervention (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

#### *Insuffisance hépatique sévère*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients transplantés rénaux atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients transplantés cardiaques atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère.

#### *Traitement pendant les épisodes de rejet*

Acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique du MPA; une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par Mycophenolat Mofetil Sandoz n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant un ajustement de la dose de Mycophenolat Mofetil Sandoz après le rejet d'une greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant un rejet de greffe hépatique.

#### *Population pédiatrique*

Aucune donnée n'est disponible pour le traitement d'un premier rejet ou d'un rejet réfractaire chez les patients pédiatriques transplantés.

### Mode d'administration

#### Administration orale

#### *Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament*

Etant donné que le mycophénolate mofétil a mis en évidence des effets tératogènes chez le rat et le lapin, les comprimés de Mycophenolat Mofetil Sandoz ne doivent pas être écrasés.

### **4.3 Contre-indications**

- Le mycophénolate mofétil ne devrait pas être donné à des patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité au mycophénolate mofétil ont été observées (voir rubrique 4.8).
- Le mycophénolate mofétil ne devrait pas être donné aux femmes en âge de procréer, qui n'utilisent pas de moyen de contraception hautement efficace (voir rubrique 4.6).
- Le traitement par mycophénolate mofétil ne devrait pas être débuté chez les femmes en âge de procréer sans avoir préalablement réalisé un test de grossesse et obtenu un résultat négatif, afin d'éviter toute utilisation accidentelle pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Le mycophénolate mofétil ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins qu'il n'y ait aucune autre option de traitement pour prévenir le rejet de la greffe (voir rubrique 4.6).
- Le mycophénolate mofétil ne doit pas être donné aux femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Néoplasmes

Les patients recevant des traitements immunosuppresseurs qui comprennent des combinaisons de médicaments incluant le mycophénolate mofétil sont exposés à un risque accru de développer des lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation de tout agent spécifique. En guise de recommandation générale pour minimiser le risque de cancer cutané, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

#### Infections

Les patients traités par des immunosuppresseurs, y compris le mycophénolate mofétil, présentent un risque accru de développer des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et protozoaires), des infections fatales et une septicémie (voir rubrique 4.8). Ces infections comprennent la réactivation d'infections virales latentes, telles que la réactivation de l'hépatite B ou de l'hépatite C et des infections causées par des polyomavirus (néphropathie associée au virus BK, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC). Des cas d'hépatite due à la réactivation de l'hépatite B ou de l'hépatite C ont été signalés chez des patients porteurs traités par immunosuppresseurs. Ces infections sont souvent liées à une charge immunosuppressive totale élevée et peuvent entraîner des pathologies graves, voire fatales, dont les médecins doivent tenir compte dans le diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés qui présentent des symptômes neurologiques ou des symptômes indiquant une détérioration de la fonction rénale. L'acide mycophélonique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été rapportés en association avec des infections récurrentes

chez les patients recevant du mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Dans certains de ces cas, passer du mycophénolate mofétil à un autre immunosuppresseur a entraîné la normalisation des taux sériques d'IgG. Il conviendra de mesurer les taux sériques d'immunoglobulines des patients sous mycophénolate mofétil qui développent des infections récurrentes. Dans les cas où l'hypogammaglobulinémie est soutenue et cliniquement pertinente, des mesures cliniques appropriées devront être envisagées, en tenant compte des puissants effets cytostatiques que l'acide mycophénolique a sur les lymphocytes T et B.

Des rapports de bronchectasie ont été publiés chez les adultes et les enfants ayant reçu du mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Dans certains de ces cas, passer du mycophénolate mofétil à un autre immunosuppresseur a entraîné une amélioration des symptômes respiratoires. Le risque de bronchectasie peut être lié à une hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur les poumons. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire ont été rapportés ; certains d'entre eux ont mené au décès du patient (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'examiner les patients qui développent des symptômes pulmonaires persistants, tels qu'une toux et une dyspnée.

#### Système sanguin et système immunitaire

Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie, qui peut être liée au mycophénolate mofétil lui-même, à des médicaments concomitants, à des infections virales ou à une quelconque combinaison de ces causes. Les patients traités par mycophénolate mofétil doivent subir une numération globulaire complète chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois pendant les deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux absolu de neutrophiles  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le mycophénolate mofétil.

Des cas d'érythroblastopénie chronique acquise (EBCA) ont été signalés chez des patients traités par une association de mycophénolate mofétil et d'autres immunosuppresseurs. Le mécanisme sous-jacent à l'EBCA induite par le mycophénolate mofétil n'est pas connu. L'EBCA peut disparaître avec une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par mycophénolate mofétil. Toute modification du traitement par mycophénolate mofétil ne doit être entreprise que moyennant la supervision appropriée des receveurs afin de minimiser le risque de rejet (voir rubrique 4.8).

Les patients recevant du mycophénolate mofétil doivent recevoir des instructions pour signaler immédiatement tout signe d'infection, toute formation inattendue d'ecchymoses, tout saignement ou toute autre manifestation d'insuffisance médullaire.

Les patients doivent être avertis que pendant le traitement par mycophénolate mofétil, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il faut éviter les vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5). La vaccination antigrippale peut s'avérer utile. Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales concernant la vaccination antigrippale.

#### Système gastro-intestinal

Le mycophénolate mofétil ayant été associé à une augmentation de l'incidence des effets indésirables digestifs, notamment des cas peu fréquents d'ulcération, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, le mycophénolate mofétil doit être administré avec prudence chez les patients présentant une affection digestive grave active.

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

#### Interactions

Il convient de faire preuve de prudence au moment de changer de traitement combiné, après un régime thérapeutique contenant des immunosuppresseurs qui interfèrent avec la recirculation entéro-hépatique du MPA (ex. : passage de la ciclosporine à d'autres médicaments dépourvus d'un tel effet, comme le tacrolimus, sirolimus ou le bélatacept, et inversement), étant donné que cela peut entraîner des variations dans l'exposition au MPA. Les médicaments appartenant à d'autres classes, qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA (ex. : la cholestyramine, des antibiotiques), devraient être utilisés avec prudence en raison de leur potentiel à réduire le taux plasmatique et l'efficacité du mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5). Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques, ajout ou suppression d'un médicament entraînant une interaction).

Il est déconseillé d'administrer le mycophénolate mofétil en même temps que l'azathioprine car cette association n'a pas été étudiée.

Le rapport risques/bénéfices de l'association du mycophénolate mofétil avec du sirolimus n'a pas été établi (voir également rubrique 4.5).

#### Populations spéciales

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru de développer des événements indésirables, comme certaines infections (y compris une infection invasive des tissus à cytomégalovirus) et éventuellement des hémorragies digestives et des œdèmes pulmonaires, par rapport à chez les individus plus jeunes (voir rubrique 4.8).

#### Effets tératogènes

Le mycophénolate est un tératogène puissant chez l'humain. Des avortements spontanés (taux de 45% à 49 %) et des malformations congénitales (taux estimé à 23% à 27 %) ont été rapportés suite à une exposition au mycophénolate mofétil pendant la grossesse. Ainsi, le mycophénolate mofétil est contre-indiqué pendant la grossesse, à moins qu'il n'existe aucun autre traitement adapté pour prévenir le rejet de l'organe greffé. Les patientes en âge de procréer doivent être conscients des risques et devront suivre les recommandations fournies dans la rubrique 4.6 (ex. : moyens de contraception, test de grossesse) avant, pendant et après le traitement par mycophénolate mofétil. Les médecins devront s'assurer que les patientes sous mycophénolate comprennent le risque nocif pour le bébé, le besoin de recourir à un moyen de contraception efficace et le besoin d'immédiatement consulter leur médecin en cas de grossesse éventuelle.

#### Contraception (voir rubrique 4.6)

Compte-tenu des données cliniques robustes montrant qu'il y a un risque élevé d'avortements spontanés et de malformations congénitales lorsque le mycophénolate mofétil est utilisé au cours de la grossesse, tout doit être mis en œuvre afin d'éviter une grossesse pendant le traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant de commencer le traitement par mycophénolate mofétil, pendant le traitement et pendant six semaines après avoir arrêté le traitement ; sauf dans le cas où l'abstinence correspond à la méthode contraceptive choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est privilégiée afin de réduire le risque d'échec de la contraception et de grossesse accidentelle.

Pour obtenir des conseils en matière de contraception masculine, voir la rubrique 4.6.

#### Documents d'information

Afin d'aider les patients à éviter d'exposer leur enfant à naître au mycophénolate, et en vue de fournir d'importantes informations complémentaires en matière de sécurité, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira des documents d'information aux professionnels de santé. Ces documents mettront l'accent sur les précautions à prendre quant à la tératogénicité du mycophénolate et fourniront

des conseils sur la contraception avant que le traitement ne débute, ainsi que sur le besoin de réaliser des tests de grossesse. Des informations exhaustives destinées aux patients, sur le risque tératogène du médicament et les mesures de prévention de grossesse, seront fournies par le médecin aux femmes en âge de procréer et, si nécessaire, aux patients de sexe masculin.

#### Précautions supplémentaires

Les patients ne devront pas faire de don de sang pendant le traitement et pendant au moins 6 semaines à compter de l'arrêt du traitement par mycophénolate. Les hommes ne devront pas faire de dons de sperme pendant le traitement et pendant 90 jours à compter de l'arrêt du traitement par mycophénolate.

#### **Mycophénolat Mofetil Sandoz contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Aciclovir

Des concentrations plasmatiques plus élevées d'aciclovir ont été observées lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et d'aciclovir comparativement à l'administration de chaque substance seule. Les modifications de la pharmacocinétique (le glucuroconjugué phénolique de l'AMP) du MPAG étaient minimales (le MPAG a augmenté de 8 %) et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Étant donné que les concentrations plasmatiques de MPAG sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, au même titre d'ailleurs que les concentrations d'aciclovir, il se pourrait que le mycophénolate mofétil et l'aciclovir, ou ses prodrogues, par ex. le valaciclovir, entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire et qu'il se produise une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

#### Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

On a observé une diminution de l'exposition à MPA lorsque des antiacides tels que les hydroxydes de magnésium et d'aluminium, et des IPP, notamment le lansoprazole et le pantoprazole, ont été administrés avec le mycophénolate mofétil. La comparaison des taux de rejets de transplants ou des taux de pertes du greffon entre les patients traités par mycophénolate mofétil prenant des IPP et les patients traités par mycophénolate mofétil ne prenant pas d'IPP n'a pas révélé de différences significatives. Ces données étayent l'extrapolation de cette observation à tous les antiacides, parce que la réduction d'exposition lorsque le mycophénolate mofétil a été administré avec des hydroxydes de magnésium et d'aluminium est considérablement moindre que celle observée lors d'administration de mycophénolate mofétil avec des IPP.

#### Médicaments interférant avec la recirculation au cycle entéro-hépatique (tels que la cholestyramine, la ciclosporine A, les antibiotiques)

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique, en raison de leur potentiel de réduction de l'efficacité du mycophénolate mofétil.

#### Cholestyramine

Après administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des sujets sains normaux préalablement traités avec 4 g de cholestyramine par jour pendant 4 jours, il y a eu une diminution de 40 % de l'AUC du MPA (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, en raison de la possibilité de réduction de l'efficacité du mycophénolate mofétil.

#### Ciclosporine A

Les pharmacocinétiques de la ciclosporine A (CsA) n'ont pas été affectées par le mycophénolate mofétil. Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par ciclosporine, on doit s'attendre à une augmentation d'environ 30 % de l'AUC du MPA. La CsA interfère avec le cycle entéro-hépatique du MPA, ce qui entraîne une diminution des

expositions au MPA de 30 à 50 % chez les patients ayant subi une greffe de reins et traités par mycophénolate mofétil et CsA, par rapport aux patients recevant du sirolimus ou du bélatacept et des doses similaires de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.4). Inversement, des variations de l'exposition au MPA devront être attendues lorsque les patients passent d'un traitement par CsA à un traitement à base d'un immunosuppresseur qui n'interfère pas avec le cycle entéro-hépatique du MPA.

Les antibiotiques qui éliminent les bactéries productrices de  $\beta$ -glucuronidase dans l'intestin (tels que les aminoglycosides, les céphalosporines, les fluoroquinolones, et les antibiotiques de la classe des pénicillines) peuvent interférer avec le cycle entéro-hépatique du MPA/MPAG entraînant ainsi une diminution de l'exposition systémique du MPA. Les informations concernant les antibiotiques suivants sont disponibles :

#### Ciprofloxacine et amoxicilline/acide clavulanique

Des réductions des concentrations (minimales) d'AMP avant administration d'environ 50 % ont été signalées chez des receveurs de transplantation rénale les jours suivant immédiatement l'instauration d'un traitement oral par ciprofloxacine ou amoxicilline/acide clavulanique. Cet effet tendait à diminuer avec la poursuite de l'antibiothérapie et à disparaître dans les quelques jours suivant l'arrêt des antibiotiques. Il se peut que la modification du taux avant administration ne représente pas exactement les modifications de l'exposition globale à l'AMP. Dès lors, il n'est normalement pas nécessaire d'adapter la dose de mycophénolate mofétil en l'absence de preuves cliniques de dysfonction du greffon. Néanmoins, une surveillance clinique étroite doit être mise en place durant l'association et peu après l'antibiothérapie.

#### Norfloxacine et métronidazole

Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque le mycophénolate mofétil était administré en même temps que la norfloxacine ou que le métronidazole séparément. Toutefois, la combinaison de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de mycophénolate mofétil.

#### Triméthoprime/sulfaméthoxazole

Aucun effet sur la biodisponibilité du MPA n'a été observé.

#### Médicaments qui affectent la glucuronidation (tels que l'isavuconazole, le telmisartan)

L'administration concomitante de médicaments affectant la glucuronidation du MPA peut modifier l'exposition au MPA. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments avec le mycophénolate mofétil.

#### *Isavuconazole*

Une augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

#### *Telmisartan*

L'administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétil a entraîné une diminution d'environ 30 % des concentrations de MPA. Le telmisartan modifie l'élimination du MPA en augmentant l'expression du PPAR gamma (récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes), ce qui résulte en une augmentation de l'expression et de l'activité de l'UGT1A9. En comparant les taux de rejet, les taux de perte du greffon et les profils d'événements indésirables entre les patients traités par mycophénolate mofétil seul et en association avec le telmisartan, aucune conséquence clinique n'a été mise en évidence sur la pharmacocinétique de cette interaction médicamenteuse.

#### Ganciclovir

Sur la base des résultats d'une étude d'administration d'une dose unique des doses recommandées de mycophénolate oral et de ganciclovir I.V., et des effets connus de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration concomitante de ces agents (qui entrent en compétition au niveau des mécanismes de sécrétion tubulaire rénale) entraînera des augmentations des concentrations de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification substantielle de la pharmacocinétique du MPA n'est prévue et une adaptation de la dose de mycophénolate mofétil n'est pas nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale chez qui le mycophénolate mofétil et le ganciclovir ou ses prodrogues, par exemple le valganciclovir, sont administrés simultanément, les recommandations posologiques émises pour le ganciclovir doivent être respectées et les patients doivent être soumis à une surveillance étroite.

#### Contraceptifs oraux

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 5.2).

#### Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas de ciclosporine, l'administration concomitante de mycophénolate et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) de 18 % à 70 %. Il est recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de mycophénolate en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque la rifampicine est administrée de façon concomitante.

#### Sévélamer

Une diminution de la  $C_{max}$  et de l' $AUC_{0-12h}$  du MPA de respectivement 30 % et 25 % a été observée lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et de sévélamer, sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. sans rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer le mycophénolate mofétil au moins une heure avant ou trois heures après la prise de sévélamer afin de minimiser l'impact sur l'absorption du MPA. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du mycophénolate mofétil avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

#### Tacrolimus

Chez les receveurs de transplantation hépatique mis sous mycophénolate mofétil et tacrolimus, l' $AUC$  et la  $C_{max}$  de l'AMP, le métabolite actif du mycophénolate mofétil, n'étaient pas influencées de manière significative par l'administration concomitante de tacrolimus. En revanche, il y avait une augmentation d'environ 20 % de l' $AUC$  du tacrolimus lorsque des doses multiples de mycophénolate mofétil (1,5 g 2x/jour) étaient administrées à des patients greffés du foie, qui prenaient du tacrolimus. Chez les receveurs de transplantation rénale, la concentration de tacrolimus ne semblait toutefois pas être modifiée par le mycophénolate mofétil (voir aussi rubrique 4.4).

#### Vaccins vivants

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients présentant une réponse immunitaire altérée. La réponse des anticorps aux autres vaccins peut être diminuée (voir également rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

#### Interaction potentielle

L'administration simultanée de probénécide et de mycophénolate mofétil chez le singe entraîne une augmentation d'un facteur 3 de l' $AUC$  plasmatique du MPAG. Donc, d'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent entrer en compétition avec le MPAG, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques de MPAG ou de l'autre substance soumise à la sécrétion tubulaire.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**



### Femmes en âge de procréer

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que pendant les six semaines après l'arrêt du traitement par Mycophenolate Mofetil Sandoz ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

### Grossesse

L'utilisation du mycophénolate mofétil est contre-indiquée pendant la grossesse, sauf dans les cas où il n'existe aucune autre alternative thérapeutique adaptée pour prévenir le rejet de l'organe greffé. Le traitement ne devra pas être instauré sans avoir obtenu un résultat négatif au test de grossesse, afin d'éviter toute utilisation accidentelle pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les patientes en âge de procréer et les hommes sexuellement actifs doivent être conscients du risque accru de fausses couches et de malformations congénitales au début du traitement et doivent être conseillés pour éviter ou planifier toute grossesse.

Avant de débiter le traitement par mycophénolate mofétil, il est recommandé que les femmes en âge de procréer doivent réaliser deux tests de grossesse sanguin ou urinaire négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL pour éviter toute exposition accidentelle de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième test devra être réalisé 8 à 10 jours plus tard. Des tests de grossesse devront être répétés autant que cela s'avérera cliniquement nécessaire (ex. : après qu'une pause dans la contraception soit signalée). Les résultats de tous les tests de grossesse devront être discutés avec la patiente. Il conviendra d'aviser les patients de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

Le mycophénolate est un médicament tératogène puissant chez l'humain, avec un risque accru d'avortements spontanés et de malformations congénitales en cas d'exposition au médicament pendant la grossesse :

- Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, par rapport à un taux situé entre 12 et 33 % chez les patientes ayant subi une greffe d'organe solide et traitées avec des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil.
- Sur la base des rapports dans la littérature, des malformations sont survenues chez 23 à 27 % des enfants vivants à la naissance, lorsque les mères avaient été exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse (par rapport à 2 à 3 % des enfants vivants à la naissance au sein de la population globale et environ 4 à 5 % des enfants vivants à la naissance, chez des femmes ayant subi une greffe d'organe solide et ayant été traitées avec des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil).

Des malformations congénitales, y compris des rapports de malformations multiples, ont été observées suite à la commercialisation du produit chez les enfants de patientes exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse, en association avec d'autres immunosuppresseurs. Les malformations suivantes ont été le plus fréquemment rapportées :

- Anomalies de l'oreille (ex. : oreille externe anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe (oreille moyenne) ;
- Malformations faciales, comme une fente labio-palatine, une micrognathie et un hypertélorisme des orbites ;
- Anomalies oculaires (ex. : colobome) ;
- Cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire ;
- Malformations des doigts (ex. : polydactylie, syndactylie) ;

- Malformations trachéo-œsophagiennes (ex. : atrésie de l'œsophage) ;
- Malformations du système nerveux (ex. : spina bifida) ;
- Anomalies rénales.

De plus, des cas isolés des malformations suivantes ont été rapportés :

- Microphthalmie ;
- Kyste congénital du plexus choroïde ;
- Agénésie du septum pellucidum ;
- Agénésie du nerf olfactif.

Des études animales ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

#### Allaitement

Des données limitées ont montré que l'acide mycophénolique était excrété dans le lait maternel. Mycophenolat Mofetil Sandoz est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères à l'acide mycophénolique chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

#### Hommes

Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par mycophénolate mofétil. Le MPA est un puissant tératogène. Il n'est pas établi si le MPA est présent dans le sperme. Les données issues des études effectuées chez l'animal montrent que la quantité maximale de MPA susceptible d'être transmise à la femme est si faible qu'il est peu probable qu'elle produise un quelconque effet. Il a été démontré dans des études chez l'animal que le mycophénolate est génotoxique à des concentrations dépassant les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme mais seulement avec une faible marge, de telle sorte que l'existence d'un risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclue.

Par conséquent, il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution suivantes : il est conseillé aux hommes sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement du patient masculin et durant au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate mofétil. Les patients en âge de procréer doivent être informés des risques éventuels relatifs à la conception d'un enfant et ils doivent en discuter avec un professionnel de santé qualifié.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Mycophénolate mofétil a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Mycophénolate mofétil peut provoquer de la somnolence, de la confusion, des étourdissements, des tremblements ou de l'hypotension ; il est donc recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### *Résumé du profil de tolérance*

Un nombre total estimé de 1557 patients a reçu mycophénolate mofétil au cours de cinq essais cliniques dans la prévention du rejet aigu d'organe. 991 de ces patients ont été inclus dans les trois études de transplantation rénale, 277 dans une étude de transplantation hépatique et 289 dans une étude de transplantation cardiaque. L'azathioprine a été le comparateur utilisé dans les études de transplantation hépatique et cardiaque ainsi que dans deux des études de transplantation rénale ; l'autre étude de transplantation rénale était versus placebo. Les patients de tous les groupes d'étude ont également reçu de la ciclosporine et des corticostéroïdes. Les types d'effets indésirables rapportés après la commercialisation de mycophénolate mofétil étaient similaires à ceux observés lors des études contrôlées de transplantation rénale, cardiaque et hépatique.

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétil en association avec la ciclosporine et des corticostéroïdes ont été : diarrhées, leucopénie, infections généralisées et vomissements. En outre, il apparaît également que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4).

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables (EI) observés pendant les essais cliniques et après commercialisation sont présentés dans le tableau 1, par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Du fait des différences importantes observées pour la fréquence de certains effets indésirables à travers les différentes indications de transplantation, la fréquence est présentée séparément pour les patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques.

<b>Effet indésirable</b>			
<b>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</b>	<b>Transplantés rénaux n = 991</b>	<b>Transplantés hépatiques n = 277</b>	<b>Transplantés cardiaques n = 289</b>
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
<b>Infections et infestations</b>			
Infections bactériennes	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Infections fongiques	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Infections protozaires	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Infections virales	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>			
Tumeur bénigne de la peau	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Lymphome	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Trouble lymphoprolifératif	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Tumeur	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Cancer de la peau	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Érythroblastopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Insuffisance médullaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Ecchymoses	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Leucocytose	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Leucopénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancytopénie	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Pseudolymphome	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Acidose	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hypercholestérolémie	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hyperglycémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hyperkaliémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hyperlipidémie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent

Hypocalcémie	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypomagnésémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypophosphatémie	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Hyperuricémie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Goutte	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
<b>Affections psychiatriques</b>			
Etat de confusion	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dépression	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Insomnie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Agitation	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent
Anxiété	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Trouble de la pensée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>			
Vertiges	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertonie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Paresthésie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Somnolence	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Tremblements	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Convulsion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Dysgueusie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
<b>Affections cardiaques</b>			
Tachycardie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<b>Affections vasculaires</b>			
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypotension	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Lymphocèle	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Thrombose veineuse	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vasodilatation	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Bronchectasie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Toux	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Maladie pulmonaire interstitielle	Peu fréquent	Très rare	Très rare
Epanchement pleural	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fibrose pulmonaire	Très rare	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Distension abdominale	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Colite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Constipation	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent

Diminution de l'appétit	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diarrhées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Oesophagite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Eructation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Flatulence	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Gastrite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie digestive	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ulcère gastro-intestinal	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyperplasie gingivale	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ileus	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ulcération de la bouche	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancréatite	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Stomatite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<b>Affections du système immunitaire</b>			
Hypersensibilité	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypogammaglobulinémie	Peu fréquent	Très rare	Très rare
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la lactate deshydrogénase sanguine	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hépatite	Fréquent	Très fréquent	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Ictère	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Acné	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Alopécie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Rash	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertrophie cutanée	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
<b>Affection musculo-squelettiques et systémiques</b>			
Arthralgie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Faiblesse musculaire	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
<b>Affection du rein et des voies urinaires</b>			
Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Urée sanguine augmentée	Peu fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hématurie	Très fréquent	Fréquent	Fréquent

Altération de la fonction rénale	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Asthénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Frissons	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Oedème	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hernie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Malaise	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleur	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fièvre	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Un syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent

Note : Dans les études de Phase III, 991 patients ont été traités pour la prévention des rejets en transplantation rénale (2 g/3 g de mycophénolate mofétil oral par jour), 289 pour la prévention des rejets en transplantation cardiaque (3 g de mycophénolate mofétil oral par jour) et 277 pour la prévention des rejets en transplantation hépatique (2 g IV / 3 g oral de mycophénolate mofétil par jour).

#### *Description de certains effets indésirables*

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont mycophénolate mofétil, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Comparée aux résultats à un an, l'incidence de tumeur maligne n'a pas été modifiée dans les données de tolérance à 3 ans obtenues chez les transplantés cardiaques et rénaux. Les transplantés hépatiques ont été suivis plus d'un an, mais moins de trois ans.

#### *Infections*

Tous les patients traités par immunosuppresseurs présentent un risque important de développer des infections bactériennes, virales et fongiques (certaines pouvant avoir une issue fatale), y compris celles dues à des agents opportunistes et à la réactivation d'une infection virale latente. Ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression (voir rubrique 4.4). Les infections les plus graves ont été les suivantes : septicémie, péritonite, méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Chez les patients recevant mycophénolate mofétil (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéomuqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %. Des cas de néphropathie à virus BK ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont mycophénolate mofétil.

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Les cytopénies, incluant leucopénie, anémie, thrombopénie et pancytopenie, sont des risques connus associés au mycophénolate mofétil et elles peuvent mener à des infections et à des hémorragies, ou contribuer à leur survenue (voir rubrique 4.4). Des cas d'agranulocytose et de neutropénie ont été rapportés ; une surveillance régulière des patients prenant mycophénolate mofétil est donc recommandée (voir rubrique 4.4). Des cas d'anémie aplasique et d'insuffisance médullaire ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil ; certains cas ont été mortels.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont

été observés chez des patients traités par mycophénolate mofétil. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « left shift ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par mycophénolate mofétil.

#### *Affections gastro-intestinales*

Les troubles gastro-intestinaux les plus graves ont été des ulcérations et des hémorragies, qui sont des risques connus liés au mycophénolate mofétil. Des ulcères buccaux, œsophagiens, gastriques, duodénaux et intestinaux, souvent compliqués par une hémorragie, ainsi que des cas d'hématémèse, de méléna et de formes hémorragiques de gastrite et de colite, ont été rapportés fréquemment pendant les études cliniques pivotales. Les affections gastro-intestinales les plus fréquentes étaient toutefois des diarrhées, des nausées et des vomissements. L'examen par endoscopie de patients présentant des diarrhées liées à mycophénolate mofétil a révélé des cas isolés d'atrophie villositaire intestinale (voir rubrique 4.4).

#### *Hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité, incluant un œdème angioneurotique et une réaction anaphylactique, ont été signalées.

#### *Grossesse, affections post-natales et périnatales*

Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez les patientes exposées au mycophénolate mofétil, principalement au cours du premier trimestre (voir rubrique 4.6).

#### *Affections congénitales*

Des malformations congénitales ont été observées suite à la commercialisation du produit chez les enfants de patientes exposées au mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs, voir rubrique 4.6.

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

On a rapporté des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs, dont certains se sont avérés fatals. Il y a également eu des rapports de bronchiectasie chez les enfants et les adultes.

#### *Affections du système immunitaire*

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez les patients recevant du mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs.

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Des œdèmes, incluant œdème périphérique, œdème du visage et œdème scrotal, ont été rapportés très fréquemment pendant les études pivotales. Des douleurs musculo-squelettiques, telles que myalgie, et des douleurs du cou et du dos, ont aussi été rapportées très fréquemment.

Un syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines a été décrit après commercialisation comme une réaction pro-inflammatoire paradoxale associée au mycophénolate mofétil et à l'acide mycophénolique, caractérisée par de la fièvre, de l'arthralgie, de l'arthrite, des douleurs musculaires et des marqueurs inflammatoires élevés. Des rapports de cas issus de la littérature ont montré une amélioration rapide après arrêt du médicament.

#### *Populations particulières*

##### *Population pédiatrique*

Dans une étude clinique conduite chez 92 patients âgés de 2 à 18 ans ayant reçu par voie orale 600 mg/m<sup>2</sup> de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de

mycophénolate mofétil deux fois par jour. Cependant, les effets indésirables suivants, considérés comme étant liés au traitement, ont été plus fréquents dans la population pédiatrique comparée à la population adulte et ce plus particulièrement chez les enfants âgés de moins de 6 ans : diarrhées, sepsis, leucopénie, anémie et infection.

#### *Patients âgés*

Les patients âgés ( $\geq 65$  ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés, traités par mycophénolate mofétil comme composante d'un traitement immunosuppresseur, peuvent présenter un risque accru par rapport aux patients plus jeunes d'apparition de certaines infections (incluant les infections tissulaires invasives à cytomégalovirus) ainsi que d'hémorragie gastro-intestinale ou d'œdème pulmonaire.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance, Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be). E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage en mycophénolate mofétil ont été rapportés au cours des études cliniques ainsi que depuis la commercialisation du produit. Dans bon nombre de ces cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage où des événements indésirables ont été rapportés, les événements reflétaient le profil de sécurité connu du médicament.

On peut s'attendre à ce qu'un surdosage en mycophénolate mofétil se traduise par une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myélosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par mycophénolate mofétil doit être interrompu ou la posologie diminuée (voir rubrique 4.4).

On ne prévoit pas que l'hémodialyse élimine des quantités cliniquement significatives de MPA ou de MPAG. En interférant avec la recirculation entéro-hépatique du médicament, les séquestrants des acides biliaires tels que la cholestyramine réduisent l'AUC du MPA (voir rubrique 5.2.).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents immunosuppresseurs, code ATC : L04AA06

#### Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthyle du MPA. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase; il inhibe donc la voie *de novo* de la synthèse des nucléotides à guanosine, sans être incorporé dans l'ADN. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, alors que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies "de suppléance", le MPA a des effets cytostatiques plus puissants sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement et en grande partie absorbé, puis



subit une métabolisation présystémique complète en son métabolite actif, le MPA. Comme le prouve la suppression du rejet aigu après transplantation rénale, l'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, sur la base de l'AUC du MPA, à 94 % de celle du mycophénolate mofétil administré par voie I.V. L'alimentation n'a eu aucun effet sur l'importance de l'absorption (AUC du MPA) du mycophénolate mofétil administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la C<sub>max</sub> du MPA a été réduite de 40 % en présence d'aliments. Après administration orale, le mycophénolate mofétil n'est pas mesurable dans le plasma.

### Distribution

Du fait de la recirculation entéro-hépatique, on observe habituellement des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA 6 à 12 heures après l'administration. L'AUC du MPA diminue d'environ 40 % lorsque le mycophénolate mofétil est administré en même temps que la cholestyramine (4 g trois fois par jour), ce qui montre qu'il existe une importante recirculation entéro-hépatique. Aux concentrations cliniquement pertinentes, le MPA est lié à 97 % à l'albumine plasmatique.

### Biotransformation

Le MPA est métabolisé principalement par la glucuronyl transférase (isoforme UFT1A9) pour former le glucuronide phénolique inactif du MPA (MPAG). In vivo, le MPAG est reconverti en MPA libre dans la recirculation entéro-hépatique. Une faible quantité d'acylglucuronide (AcMPAG) est également formée. L'AcMPAG est pharmacologiquement actif et on pense qu'il est responsable de certains effets indésirables du MMF (diarrhée, leucopénie).

### Élimination

Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme de MPA (< 1 % de la dose). Le mycophénolate mofétil radiomarqué administré par voie orale s'est traduit par la récupération complète de la dose administrée, à raison de 93 % dans l'urine et de 6 % dans les fèces. La majorité (environ 87 %) de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de MPAG.

Aux concentrations observées en clinique, le MPA et le MPAG ne sont pas éliminés par l'hémodialyse. Néanmoins, à des concentrations plasmatiques élevées de MPAG (> 100 µg/ml), de petites quantités de MPAG sont éliminées. En interférant avec la recirculation entéro-hépatique du médicament, les séquestrants des acides biliaires comme la cholestyramine diminuent l'ASC du MPA (voir rubrique 4.9).

Le devenir du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (PTAO) et la protéine 2 associée à la résistance polymédicamenteuse (MRP2) sont impliqués dans le devenir du MPA ; les isoformes des PTAO, la MRP2 et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) sont des transporteurs associés à l'excrétion biliaire des glucuronides. La protéine 1 associée à la résistance polymédicamenteuse (MRP1) est également en mesure de transporter le MPA, mais sa contribution semble restreinte au processus d'absorption. Dans le rein, le MPA et ses métabolites interagissent fortement avec les transporteurs d'anions organiques rénaux.

Au cours de la période qui suit immédiatement la transplantation (< 40 jours après la greffe), les patients transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques présentaient des AUC moyennes du MPA environ 30 % plus faibles et des C<sub>max</sub> du MPA environ 40 % plus faibles que les valeurs observées au cours de la période tardive après la transplantation (de 3 à 6 mois après la greffe).

### Populations spéciales

#### *Insuffisance rénale*

Dans une étude à dose unique (6 sujets/groupe), l'AUC plasmatique moyenne du MPA observée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) était de 28 à 75 % plus élevée que les moyennes enregistrées chez des sujets sains normaux ou des sujets présentant une insuffisance rénale moins sévère. L'AUC moyenne du MPAG

après administration d'une dose unique à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère était de 3 à 6 fois plus importante que chez des sujets atteints d'une insuffisance rénale légère ou que chez des sujets sains normaux, ce qui concorde avec l'élimination rénale connue du MPAG. On n'a pas étudié l'administration de doses multiples de mycophénolate mofétil chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients transplantés cardiaques ou hépatiques souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère.

#### *Retard de fonction du greffon*

Chez les patients ayant présenté un retard de fonction du greffon rénal, l'AUC(0-12h) moyenne du MPA était comparable à celle observée chez des patients transplantés sans retard de ce genre. L'AUC (0-12h) plasmatique moyenne du MPAG était 2 à 3 fois plus importante que chez les patients transplantés sans retard de fonction du greffon. Il peut y avoir une augmentation transitoire de la fraction libre et de la concentration plasmatique du MPA chez les patients avec retard de fonction du greffon rénal. Il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie du mycophénolate mofétil.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez des volontaires présentant une cirrhose alcoolique, les processus de glucuronidation hépatique du MPA ont été relativement peu affectés par la maladie du parenchyme hépatique. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus dépendent probablement de l'affection spécifique. Toutefois, une hépatopathie avec lésion à prédominance biliaire, telle qu'une cirrhose biliaire primitive, peut présenter un effet différent.

#### *Population pédiatrique*

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 49 patients pédiatriques transplantés rénaux (âgés de 2 à 18 ans) qui ont reçu  $600 \text{ mg/m}^2$  de mycophénolate mofétil par voie orale deux fois par jour. Les valeurs d'AUC du MPA obtenues avec cette dose sont similaires à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g deux fois par jour en phases précoce et tardive de la période post-transplantation. Les AUC du MPA étaient similaires en phases précoce et tardive de la période post-transplantation dans les tranches d'âge.

#### *Personnes âgées*

La pharmacocinétique du mycophénolate mofétil et de ses métabolites n'a pas été altérée chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) comparativement aux patients transplantés plus jeunes.

#### *Patientes prenant des contraceptifs oraux*

Une étude de la co-administration de mycophénolate mofétil (1g deux fois par jour) et de contraceptifs oraux combinés contenant de l'éthinylœstradiol (0,02 mg à 0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05 mg à 0,15 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) réalisée chez 18 femmes non transplantées (ne prenant pas d'autres immunosuppresseurs) pendant 3 cycles menstruels consécutifs, n'a montré aucune influence cliniquement pertinente du mycophénolate sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, de FSH et de progestérone n'ont pas été significativement affectés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil ne s'est pas révélé tumorigène. La dose la plus élevée testée dans les études animales de carcinogénicité s'est traduite par une exposition systémique (AUC ou  $C_{\text{max}}$ ) environ 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des patients transplantés rénaux traités avec la dose de 2 g/jour recommandé en clinique et 1,3 à 2 fois supérieure à l'exposition systémique (AUC ou  $C_{\text{max}}$ ) observée chez les patients transplantés cardiaques à la dose clinique recommandée de 3 g/jour.

Deux tests de génotoxicité (un test *in vitro* du lymphome de souris et un test *in vivo* du micronoyau de

moelle osseuse de souris) ont montré que le mycophénolate mofétil est potentiellement capable d'induire des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être liés au mode d'action pharmacodynamique, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides dans les cellules sensibles. D'autres tests *in vitro* utilisés pour la détection de la mutation génique n'ont pas démontré d'activité génotoxique.

Le mycophénolate mofétil n'a eu aucune influence sur la fertilité de rats mâles à des doses orales allant jusqu'à 20 mg/kg/jour. L'exposition systémique observée à cette dose représente 2 à 3 fois l'exposition clinique obtenue à la dose clinique recommandée de 2 g/jour chez les patients transplantés rénaux et 1,3 à 2 fois celle enregistrée chez les patients transplantés cardiaques à la dose clinique recommandée de 3 g/jour. Dans une étude de la fertilité et de la reproduction de rats femelles, des doses orales de 4,5 mg/kg/jour ont induit des malformations (notamment anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) chez les descendants de la première génération, en l'absence de toxicité maternelle. L'exposition systémique observée à cette dose représentait environ la moitié de l'exposition clinique obtenue avec la dose de 2 g/jour recommandée pour les patients transplantés rénaux et environ 0,3 fois celle observée avec la dose de 3 g/jour recommandée pour les transplantés cardiaques. Aucun effet sur la fertilité ou les paramètres de la reproduction n'a été observé chez les femelles ni à la génération suivante.

Au cours d'études de tératologie menées chez le rat et le lapin, des résorptions et des malformations fœtales se sont produites chez le rat à la dose de 6 mg/kg/jour (notamment anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (notamment anomalies cardiovasculaires et rénales telles que cœur ectopique et reins ectopiques, hernie diaphragmatique et ombilicale), sans toxicité maternelle. L'exposition systémique observée à ces doses est environ équivalente ou inférieure à la moitié de l'exposition clinique obtenue avec la dose clinique de 2 g/jour recommandée pour les patients transplantés rénaux et environ 0,3 fois celle obtenue avec la dose clinique de 3 g/jour recommandée pour les patients transplantés cardiaques (voir rubrique 4.6).

Dans les études de toxicologie réalisées avec le mycophénolate mofétil chez le rat, la souris, le chien et le singe, les systèmes hématopoïétique et lymphoïde ont été les principaux organes atteints. Ces effets se sont produits pour des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à l'exposition clinique obtenue avec la dose de 2 g/jour recommandée pour les patients transplantés rénaux. Des effets gastro-intestinaux ont été observés chez le chien à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou inférieurs à l'exposition clinique obtenue avec les doses recommandées. Des effets gastro-intestinaux et rénaux correspondant à une déshydratation ont également été observés chez le singe à la dose la plus élevée (niveaux d'exposition systémique équivalents ou supérieurs à l'exposition clinique). Ce profil de toxicité non clinique du mycophénolate mofétil semble correspondre aux effets indésirables observés dans les essais cliniques humains, ce qui procure maintenant des données de sécurité plus pertinentes pour la population des patients (voir rubrique 4.8).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Contenu du noyau :*

Cellulose microcristalline

Povidone

Talc

Stéarate de magnésium

Croscarmellose sodique

*Contenu de l'enrobage :*

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol (400)  
Oxyde de fer noir (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne requiert pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en PVC/PE/PVDC/Alu  
Tailles d'emballage: 50, 100 120, 150, 180, 250 comprimés pelliculés.

Flacon en PEHD  
Tailles d'emballage: 50, 150 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Comme le mycophénolate mofétil a présenté des effets tératogènes chez le rat et le lapin, il ne faut pas écraser les comprimés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMERO'S D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE372881 (plaquette)  
BE372897 (flacon en PEHD)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 08 juillet 2010  
Date de dernier renouvellement: 08 août 2011

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte: 05/2024  
Date d'approbation du texte : 05/2024