

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mycophénolate mofétil Teva 250 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Le corps est caramel et opaque avec '250' imprimé en noir.

La coiffe est bleue ciel et opaque avec 'M' imprimé en noir.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Mycophénolate mofétil Teva est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficiés d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La mise en œuvre et le suivi du traitement par Mycophénolate mofétil Teva doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

#### Posologie

##### Utilisation en transplantation rénale

##### Adultes

Par voie orale, le traitement par Mycophénolate mofétil Teva 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> administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). Mycophénolate mofétil Teva gélules doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est d'au moins 1,25 m<sup>2</sup>. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m<sup>2</sup>, la posologie de Mycophénolate mofétil Teva gélules est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m<sup>2</sup> la posologie de Mycophénolate mofétil Teva gélules est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 4.8). Une réduction temporaire de la posologie ou une interruption du traitement peut s'avérer nécessaire et devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

##### Population pédiatrique < 2 ans

Les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées. Elles

sont insuffisantes pour recommander une posologie et en conséquence l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

#### Utilisation en transplantation cardiaque :

##### Adultes

Par voie orale, le traitement par Mycophénolate mofétil Teva doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque. 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 concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie.

#### Utilisation en transplantation hépatique

##### Adultes

Le mycophénolate mofétil doit être administré par voie intraveineuse pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais du Mycophénolate mofétil Teva par voie orale dès qu'il peut être toléré. La dose recommandée chez les transplantés hépatiques est de 1,5 g deux fois par jour par voie orale (dose quotidienne de 3 g).

##### Population pédiatrique

Aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie.

#### Utilisation chez les populations particulières

##### Patients âgés

Les doses recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques sont appropriées pour les patients âgés.

#### Insuffisance rénale

Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire  $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g deux fois par jour, en dehors de la période immédiatement postérieure à la greffe. Ces patients doivent en outre faire l'objet d'une surveillance attentive. Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal après la transplantation, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

#### Insuffisance hépatique sévère

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

#### Traitement pendant les épisodes de rejet

L'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 Mycophénolate mofétil Teva n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de Mycophénolate mofétil Teva en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

#### Mode d'administration

Administration par voie orale

#### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

Le mycophénolate mofétil ayant montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin, il ne faut pas ouvrir ni écraser les gélules de Mycophénolate mofétil Teva afin d'éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre contenue dans les gélules Mycophénolate mofétil Teva avec la peau et les muqueuses. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante.

### **4.3 Contre-indications**

Mycophénolate mofétil Teva ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité à Mycophénolate mofétil Teva ont été observées (voir rubrique 4.8).

Mycophénolate mofétil Teva ne doit pas être administré chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces (voir rubrique 4.6).

En l'absence de test de grossesse négatif, Mycophénolate mofétil Teva ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6)

Mycophénolate mofétil Teva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).

Mycophénolate mofétil Teva ne doit pas être administré chez les femmes allaitantes (voir rubrique 4.6).

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

#### Néoplasies

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont Mycophénolate mofétil Teva, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble davantage lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) doit être minimisée 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, dont Mycophénolate mofétil Teva, ont un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). Ces infections incluent des réactivations virales comme l'hépatite B ou l'hépatite C et des infections causées par les polyomavirus (la néphropathie associée au virus BK, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC). Des cas d'hépatites dus à une réactivation d'une hépatite B ou d'une hépatite C ont été rapportés chez les patients porteurs et traités par des immunosuppresseurs. Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par Mycophénolate mofétil Teva en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de Mycophénolate mofétil Teva par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités

par Mycophénolate mofétil Teva, présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée, en tenant compte des effets cytostatiques puissants de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par Mycophénolate mofétil Teva en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de Mycophénolate mofétil Teva par un autre immunosuppresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires. Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

### Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par Mycophénolate mofétil Teva, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à Mycophénolate mofétil Teva lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces facteurs. Chez les patients traités par Mycophénolate mofétil Teva, la numération de la formule sanguine doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois et une fois par mois pendant le reste de la première année. En cas de survenue d'une neutropénie (nombre absolu de neutrophiles  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement par Mycophénolate mofétil Teva.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme d'induction d'une érythroblastopénie par le mycophénolate mofétil n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par Mycophénolate mofétil Teva. Toute modification du traitement par Mycophénolate mofétil Teva doit être uniquement entreprise sous étroite surveillance chez les transplantés afin de limiter le risque de rejet du greffon (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par Mycophénolate mofétil Teva doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpiquée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression.

Les patients doivent être informés que pendant le traitement par Mycophénolate mofétil Teva, 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 relatives à la vaccination antigrippale.

### Appareil digestif

Le traitement par le mycophénolate mofétil a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcères gastro-intestinaux, d'hémorragies et de perforation, Mycophénolate mofétil Teva doit être administré avec prudence chez les patients présentant une affection sévère évolutive du tube digestif.

Mycophénolate mofétil Teva est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). 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

La prudence est de rigueur en cas de modification des schémas thérapeutiques lors de l'association à des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Par exemple, si l'on passe de la ciclosporine à des immunosuppresseurs dépourvus de cet effet, tels que le tacrolimus, le sirolimus ou le bélatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA (tels que la cholestyramine, les antibiotiques) doivent être utilisés avec prudence en raison d'une possible diminution des concentrations plasmatiques et de 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).

Il est recommandé de ne pas administrer de mycophénolate mofétil en même temps que l'azathioprine, car une telle association n'a pas été étudiée.

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

#### Populations particulières

Par rapport à des individus plus jeunes, les patients âgés peuvent avoir un risque augmenté de survenue d'événements indésirables tels que certaines infections (incluant la maladie à cytomégalo virus avec invasion tissulaire) et de possibles hémorragies gastro-intestinales et œdèmes pulmonaires (voir rubrique 4.8).

#### Effets tératogènes

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Des avortements spontanés (taux de 45 % à 49 %) et des malformations congénitales (taux estimé de 23 % à 27 %) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil (MMF) pendant la grossesse. C'est pourquoi, Mycophénolate mofétil Teva est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe. Les patientes en âge de procréer doivent être averties des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique 4.6 (par exemple les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement avec Mycophénolate mofétil Teva. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

#### 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 le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement par Mycophénolate mofétil Teva ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est recommandée 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.

#### Matériel éducationnel

Afin d'aider les patients à éviter une exposition foetale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le

marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducatif, visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité du mycophénolate, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

#### Précautions additionnelles

Les patients ne doivent pas faire de don du sang pendant le traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement ainsi que sur une période d'au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

#### Excipient

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, 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 importantes d'aciclovir ont été observées lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et d'aciclovir comparativement à l'administration de l'aciclovir seul. Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (glucuronide de l'acide mycophénolique) ont été minimales (MPGA augmenté de 8 %) et n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Etant donné que les concentrations plasmatiques de MPAG et d'aciclovir sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, il se pourrait que le mycophénolate mofétil et l'aciclovir, ou ses prodrogues comme par exemple le valaciclovir, soient en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire entraînant une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

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

Une diminution de l'exposition au MPA a été observée lorsque des antiacides, tels que les hydroxydes de magnésium et d'aluminium et les IPP, incluant le lansoprazole et le pantoprazole, ont été administrés avec le mycophénolate mofétil. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par mycophénolate mofétil prenant des IPP par rapport aux patients traités par mycophénolate mofétil ne prenant pas d'IPP, aucune différence significative n'a été observée. Ces données permettent d'extrapoler cette conclusion à tous les antiacides car la réduction de l'exposition au mycophénolate mofétil lorsqu'il est co-administré avec des hydroxydes de magnésium et d'aluminium est considérablement plus faible que lorsqu'il est co-administré avec les IPP.

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

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique, car l'efficacité du mycophénolate mofétil pourrait être diminuée.

#### Cholestyramine

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g (trois fois par jour) de cholestyramine pendant 4 jours a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (voir rubriques 4.4 et 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité du mycophénolate mofétil pourrait être diminuée.

#### Ciclosporine A

Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) par le mycophénolate mofétil n'a été observée. Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la ciclosporine, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec le cycle

entéro-hépatique du MPA. Cela entraîne une diminution de 30 à 50 % de l'exposition au MPA chez les patients transplantés rénaux traités par le mycophénolate mofétil et la CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétil et de sirolimus ou de bélatcept (voir également rubrique 4.4). Inversement, des modifications de l'exposition au MPA sont attendues lorsque les patients sont traités par un immunosuppresseur qui n'interfère pas avec le cycle entéro-hépatique du MPA en remplacement de la ciclosporine.

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 ou association amoxicilline - acide clavulanique*

Des diminutions d'environ 50 % des concentrations de MPA résiduelles ont été rapportées chez des transplantés rénaux dans les jours qui suivent le début du traitement par ciprofloxacine orale ou par l'association amoxicilline - acide clavulanique. Cet effet tendait à diminuer avec l'utilisation continue de l'antibiotique et à cesser dans les jours suivants l'arrêt de l'antibiotique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de changements dans l'exposition globale au MPA. Donc, une modification de la posologie de Mycophénolate mofétil Teva ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance médicale étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante et peu après l'arrêt du traitement antibiotique.

#### *Norfloxacine et métronidazole*

Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque le mycophénolate mofétil était administré, soit en association avec la norfloxacine, soit en association avec le métronidazole. Cependant, l'association de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de mycophénolate mofétil.

#### *Triméthoprim/sulfaméthoxazole*

Aucune répercussion sur la biodisponibilité du MPA n'a été constatée.

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

L'administration concomitante de médicaments inhibant la glucuronidation du MPA peut augmenter 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' $ASC_{0-\infty}$  de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

#### Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétil entraîne une diminution des concentrations de MPA d'environ 30 %. Le telmisartan modifie l'élimination du MPA en augmentant l'expression du PPAR gamma (récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes), ce qui résulte en une augmentation de l'expression et de l'activité de l'UGT1A9. La comparaison des taux de rejet, des taux de perte du greffon ou des profils d'événements indésirables entre les patients traités par le mycophénolate mofétil seul ou en association avec le telmisartan n'a pas mis en évidence de conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique.

#### Ganciclovir

Du fait d'une part, des résultats d'une étude par administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate mofétil oral et de ganciclovir par voie I.V., et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de l'élimination tubulaire rénale) entraînera des

augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et l'adaptation des doses de mycophénolate mofétil n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par Mycophénolate mofétil Teva et ganciclovir ou ses prodrogues comme par exemple le valganciclovir, présentent une insuffisance rénale, ils doivent recevoir les doses recommandées de ganciclovir et être soumis à une surveillance rigoureuse.

#### 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 également de ciclosporine, l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA ( $ASC_{0-12h}$ ) de 18 % à 70 %. Il est en conséquence recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de Mycophénolate mofétil Teva 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' $ASC_{0-12h}$  du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c'est à dire rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer Mycophénolate mofétil Teva au moins une heure avant ou trois heures après la prise de sévélamer afin de limiter l'impact sur l'absorption du MPA. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de mycophénolate mofétil avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

#### Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant mycophénolate mofétil et du tacrolimus, l'ASC et la  $C_{max}$  du MPA, le métabolite actif de mycophénolate mofétil, n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses répétées de mycophénolate mofétil (à la dose de 1,5 g deux fois par jour, matin et soir) chez les patients transplantés hépatiques recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé être affectée par mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.4).

#### Vaccins vivants

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

#### Population pédiatrique

Les études d'interactions 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'ASC du MPAG plasmatique. D'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent donc entrer en compétition avec le MPAG, d'où une possible augmentation de la concentration plasmatique 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 six semaines après l'arrêt du



traitement par Mycophénolate mofétil Teva ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

### Grossesse

Mycophénolate mofétil Teva est contre indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour prévenir un rejet de greffe. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse.

Les patientes en âge de procréer doivent être averties d'une augmentation du risque de fausse couche et de malformations congénitales en début de traitement et doivent être informées et conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Avant de débiter un traitement par Mycophénolate mofétil Teva, les femmes en âge de procréer doivent effectuer deux tests de grossesse sanguin ou urinaire avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL et les résultats doivent être négatifs afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test dans les 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 la 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 doivent être répétés si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme, qui augmente le risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse ;

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparé à un taux rapporté de 12 et 33 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traités par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétil pendant la grossesse (comparé à 2 à 3 % des naissances vivantes dans la population générale et approximativement 4 à 5 % des naissances vivantes chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées par des immunosuppresseurs autres que le mycophénolate mofétil).

Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :

- Anomalies de l'oreille (par exemple oreille externe anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe (oreille moyenne) ;
- Malformations faciales telles que : fente labiale, fente palatine, micrognathie, hypertélorisme des orbites ;
- Anomalies de l'œil (par exemple colobomes) ;
- Cardiopathie congénitale telle que communications interauriculaire et interventriculaire ;
- Malformations des doigts (par exemple polydactylie, syndactylie) ;
- Malformations trachéo-œsophagiennes (par exemple atrésie de l'œsophage) ;
- Malformations du système nerveux telles que spina bifida ;
- Anomalies rénales.

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées :

- Microphthalmie ;

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

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

Il a été montré que le mycophénolate mofétil était excrété dans le lait de rates allaitantes. On ignore si c'est également le cas chez l'être humain. Mycophénolate mofétil Teva est contre-indiqué chez la femme qui allaite du fait d'éventuelles effets indésirables sévères 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 lorsque le père a été traité par mycophénolate mofétil.

Le MPA est un puissant tératogène. On ne sait pas 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 de peu les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme, 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**

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été effectuée. Au vu des propriétés pharmacodynamiques ainsi que des effets indésirables rapportés, la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines a peu de risque d'être affectée.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants concernent les réactions inattendues observées lors des essais cliniques  
Les principaux effets indésirables liés à l'administration de mycophénolate mofétil en association avec la ciclosporine et les corticoïdes sont : diarrhée, leucopénie, infections généralisées et vomissements. En outre, il apparaît que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4).

#### *Tumeurs malignes*

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association dont le mycophénolate mofétil, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil (2 g par jour), cardiaques ou hépatiques (2 ou 3 g par jour) en association avec d'autres immunosuppresseurs et suivis pendant plus d'un an, 0,6 % des patients ont développé un syndrome lymphoprolifératif ou un lymphome. L'incidence des cancers cutanés non mélanomateux a été de 3,6 % et de 1,1 % pour les autres types de tumeurs malignes. 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 opportunistes*

Tous les patients transplantés présentent un risque important de développer des infections opportunistes, ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression (voir rubrique 4.4). Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques ou 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 %.

#### *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 effets 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 d'effets indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés traités par Mycophénolate mofétil Teva 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.

#### Autres effets indésirables

Les effets indésirables probablement ou possiblement liés au mycophénolate mofétil rapportés chez  $\geq 1/10$  et chez  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  des patients traités par le mycophénolate mofétil au cours des études cliniques contrôlées chez les transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques et hépatiques sont résumés dans le tableau suivant :

#### **Réactions indésirables probablement ou possiblement liées au mycophénolate mofétil rapportées chez des patients traités par mycophénolate mofétil associé à la ciclosporine et à la corticothérapie lors d'essais cliniques chez les transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques.**

Dans chaque système de classe d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence, utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $\leq 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $\leq 1/10\ 000$ ), inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>		<b>Réactions indésirables</b>
Infections et infestations	Très fréquent	Septicémie, candidose gastrointestinale, infection des voies urinaires, herpès, zona.
	Fréquent	Pneumonie, syndrome grippal, infection des voies respiratoires, candidose respiratoire, infection gastrointestinale, candidose, gastroentérite, infection, bronchite, pharyngite, sinusite, mycose cutanée, candidose cutanée, candidose vaginale, rhinite.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Très fréquent	-
	Fréquent	Carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, thrombopénie, anémie
	Fréquent	Pancytopenie, leucocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	-
	Fréquent	Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, goutte, anorexie.
Affections psychiatriques	Très fréquent	-
	Fréquent	Agitation, confusion, dépression, anxiété, troubles de la pensée, insomnie.
Affections du système nerveux	Très fréquent	-
	Fréquent	Convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, syndrome myasthénique, vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie.
Affections cardiaques	Très fréquent	-
	Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	-
	Fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, toux.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées.
	Fréquent	Hémorragie digestive, péritonite, iléus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodéal, gastrite, œsophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, éructation.
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hépatite, ictère, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	-
	Fréquent	Hypertrophie cutanée, rash, acné, alopecie.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	-
	Fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	-
	Fréquent	Œdème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Très fréquent	-

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
	Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, hypercréatininémie, augmentation de la lactate déshydrogénase, hyperurémie, augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques, perte de poids.

Note : lors des études de phase III, 501 patients ont été traités pour la prévention des rejets en transplantation rénale par 2 g de mycophénolate mofétil oral par jour, en ce qui concerne la transplantation cardiaque 289 patients ont reçu 3 g de mycophénolate mofétil oral par jour et en transplantation hépatique 277 patients ont été traités par 2 g par jour de mycophénolate mofétil en perfusion avec un relais de 3 g par jour de mycophénolate mofétil par voie orale.

Les effets indésirables suivants concernent les réactions inattendues observées depuis la commercialisation

Les effets indésirables observés avec le mycophénolate mofétil depuis sa commercialisation sont comparables à ceux observés lors des études contrôlées en greffe rénale, cardiaque ou hépatique. Les autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont décrites ci-après avec leurs fréquences rapportées entre parenthèses si elles sont connues.

*Appareil digestif*

Hyperplasie gingivale ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), colite y compris colite à cytomégalovirus ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), pancréatite ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et cas isolés d'atrophie villositaire intestinale.

*Infections*

Infections graves pouvant menacer la vie du patient, incluant méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de néphropathie associée au virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Mycophénolate mofétil Teva. Des agranulocytoses ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) et des neutropénies ont été rapportées ; par conséquent une surveillance régulière des patients prenant Mycophénolate mofétil Teva est recommandée (voir rubrique 4.4). Des cas isolés d'anémie aplasique et d'aplasie médullaire dont certains ont été d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par le mycophénolate mofétil.

*Affections hématologiques et du système lymphatique*

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, incluant 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 « virage à gauche » dans la maturation des neutrophiles 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 Teva.

*Hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité, incluant angioedème et réaction anaphylactique, ont été rapportées.

*Grossesse, puerperium et conditions périnatales*

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

*Affections congénitales*

Des malformations congénitales ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs, voir rubrique 4.6.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Des cas isolés de pathologie pulmonaire interstitielle et de fibrose pulmonaire, certains ayant eu une évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchiectasie ont également été rapportés chez des enfants et des adultes (fréquence indéterminée).

#### *Affections du système immunitaire*

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par Mycophénolate mofétil Teva en association avec d'autres immunosuppresseurs (fréquence indéterminée).

#### 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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage par le mycophénolate mofétil ont été rapportés au cours d'études cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans plusieurs des cas, aucun évènement indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des évènements indésirables ont été rapportés, les évènements reflétaient le profil de tolérance connu du produit.

Il est attendu qu'un surdosage par le mycophénolate mofétil puisse conduire à une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myelosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par Mycophénolate mofétil Teva doit être interrompu ou la posologie diminuée (voir rubrique 4.4).

L'hémodialyse ne semble pas permettre une élimination de quantités cliniquement significatives de MPA ou de MPGA. Les agents chélatants des acides biliaires, comme la cholestyramine, peuvent éliminer le MPA en diminuant la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament (voir rubrique 5.2).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseur sélectif, Code ATC : L04AA06

#### Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthyle de l'acide mycophénolique (MPA). Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques "de suppléance", le MPA a un effet cytostatique plus marqué 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 transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation présystémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil, mise en évidence par la diminution du risque de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe

(ASC) 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 (ASC du MPA) du mycophénolate mofétil administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la  $C_{max}$  du MPA a été réduite de 40% en présence d'aliments. Après sa prise orale, le mycophénolate mofétil n'est pas mesurable dans le plasma.

### Distribution

Du fait du cycle entéro-hépatique, on observe en général 6-12 heures après l'administration des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA. L'ASC du MPA régresse de 40% environ 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 liée au cycle entérohépatique. Aux concentrations cliniquement efficaces, le MPA est lié à 97 % à l'albumine plasmatique.

### Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo*, le MPAG est reconverti en MPA libre via le cycle entéro-hépatique. Un acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire est également formé. L'AcMPAG est pharmacologiquement actif et pourrait être responsable de certains des 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). Une dose de mycophénolate mofétil radio marqué administrée par voie orale a été intégralement retrouvée à raison de 93% dans l'urine et de 6% dans les fèces. La majorité (87% environ) de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de MPAG.

Aux doses utilisées en clinique, le MPA et le MPAG ne sont pas soustraits par hémodialyse. Néanmoins, à des concentrations plasmatiques élevées de MPAG (> 100 µg/mL), de petites quantités de MPAG sont éliminées. En interférant avec le cycle entéro-hépatique du médicament, les chélateurs des acides biliaires tels que la cholestyramine diminuent l'ASC du MPA (voir rubrique 4.9). L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) et la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2) sont impliqués dans l'élimination du MPA. Les isoformes OATP, MRP2 et la protéine de résistance des cancers du sein (BCRP) sont des transporteurs associés à l'excrétion biliaire des glucuronides. La protéine 1 de multirésistance médicamenteuse (MDR1) est également capable de transporter le MPA, mais sa contribution semble limitée au processus d'absorption. Dans le rein, le MPA et ses métabolites interagissent fortement avec les transporteurs rénaux des anions organiques.

Au cours de la période précoce après transplantation (< 40 jours après la greffe), chez les transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques, les valeurs moyennes d'ASC et de  $C_{max}$  du MPA étaient respectivement d'environ 30% et 40% inférieures aux valeurs observées au cours de la période tardive après transplantation (de 3 à 6 mois après la greffe).

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Dans une étude effectuée avec une dose unique (6 sujets/groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) était de 28 à 75% supérieure aux ASC moyennes enregistrées chez des sujets sains ou des patients souffrant d'une insuffisance rénale moins sévère. L'ASC 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 celle enregistrée chez des patients souffrant d'un léger trouble de

la fonction rénale ou chez des sujets sains, ce qui concorde avec l'élimination rénale connue du MPAG. Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec des 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 à la reprise de fonction du greffon*

Chez les patients ayant présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, l'ASC<sub>0-12 h</sub> moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'ASC<sub>0-12 h</sub> moyenne du MPAG plasmatique était 2 à 3 fois plus importante que chez les patients sans retard à la reprise 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 ayant présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal. Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la posologie de Mycophénolate mofétil Teva.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez des volontaires présentant une cirrhose alcoolique, le processus de glucuronidation hépatique du MPA a été relativement peu affecté par l'atteinte du parenchyme hépatique. Les effets d'une hépatopathie sur ce processus sont probablement fonction du type de l'affection. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

#### *Population pédiatrique*

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 49 enfants transplantés rénaux (âgés de 2 à 18 ans) ayant reçu par voie orale 600 mg/m<sup>2</sup> de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant mycophénolate mofétil à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post transplantation. Quel que soit le groupe d'âge considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post-transplantation.

#### *Patients âgés*

Les paramètres pharmacocinétiques de mycophénolate mofétil chez le sujet âgé ( $\geq 65$  ans) n'ont pas totalement été évalués.

#### *Patients sous contraceptifs oraux*

Une étude avec le mycophénolate mofétil administré à la posologie de 1 g deux fois par jour a été conduite chez 18 femmes non transplantées (ne recevant pas d'autres immunosuppresseurs) en co-administration avec des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (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) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative du mycophénolate mofétil sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5).

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

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'a fait preuve d'aucun effet oncogène. La dose la plus forte testée dans les études d'oncogenèse chez l'animal a conduit à une exposition systémique (ASC ou C<sub>max</sub>) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités par le mycophénolate mofétil à la dose de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités par le mycophénolate mofétil à la dose clinique recommandée de 3 g/jour.

Deux tests du potentiel génotoxique (test *in vitro* du lymphome de souris et 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 des cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, mettant en évidence 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 atteignant 20 mg/kg/jour. L'exposition systémique observée à cette dose représente 2- 3 fois celle obtenue chez l'homme à la dose de 2 g/jour chez les transplantés rénaux et 1,3 à 2 fois celle enregistrée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Dans une étude sur la reproduction et la fertilité de rats femelles, des doses orales de 4,5 mg/kg/jour ont provoqué des malformations (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) chez la première génération, sans que des symptômes toxiques aient été constatés chez les mères. L'exposition systémique observée à cette dose représente environ la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et environ 0,3 fois celle relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les femelles de la première génération, ni à la génération suivante.

Au cours d'études de tératogénèse 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 (anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (malformations cardiovasculaires et rénales telles que cordon ombilical ectopique ou rein ectopique, hernie ombilicale ou diaphragmatique), sans manifestations toxiques chez la mère. L'exposition systémique observée à cette dose est environ inférieure ou égale à la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour, et environ 0,3 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour (voir rubrique 4.6).

Dans les études de toxicologie conduites avec le mycophénolate mofétil chez le rat, la souris, le chien et le singe, l'hématopoïèse et les organes lymphoïdes ont été principalement atteints. Ces effets sont apparus pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez les transplantés rénaux après administration à la dose recommandée de 2 g/jour. Des effets sur le tube digestif ont été observés chez le chien pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose recommandée. Des effets rénaux et digestifs correspondant à une déshydratation ont aussi été observés chez le singe à la dose la plus forte (taux sanguins équivalents ou supérieurs à ceux obtenus chez l'homme). Ce profil de toxicité du mycophénolate mofétil chez l'animal correspond aux effets secondaires observés au cours des essais cliniques. Les données de tolérance chez l'homme se trouvent ainsi confirmées (voir rubrique 4.8).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Gélules

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Povidone K30

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

##### *Coiffe*

Carmin indigo (E132)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

##### *Corps*

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Encre noire comportant : vernis, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol et hydroxyde de potassium.

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Boîtes de 100 ou 300 ou 100 x 1 gélules en plaquettes thermoformées transparentes en PVC/PVDC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/439/001 (100 gélules)

EU/1/07/439/002 (300 gélules)

EU/1/07/439/006 (100 x 1 gélules)

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

Date de première autorisation : 21 février 2008

Date du premier renouvellement : 19 novembre 2012

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.