ABBREVIATED PACKAGE INSERT – See Product Monograph for Complete Information.

Mycophenolate Mofetil for Injection USP

500 mg/vial mycophenolate mofetil (as mycophenolate mofetil hydrochloride)

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
Intravenous	Lyophilized powder, 500 mg/vial (as hydrochloride)	Polysorbate 80 (TWEEN) (see CONTRAINDICATIONS). *For a complete listing of nonmedicinal ingredients see Dosage Forms, Composition and Packaging section.*

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Mycophenolate Mofetil for Injection USP is indicated for:

Adults

- The prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic renal, cardiac or hepatic transplants. Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be used concomitantly with cyclosporine and corticosteroids.
- Mycophenolate Mofetil for Injection USP is an alternative dosage form to mycophenolate mofetil capsules, tablets and oral suspension. Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be administered within 24 hours following transplantation. Mycophenolate Mofetil for Injection USP can be administered for up to 14 days; patients should be switched to oral mycophenolate mofetil as soon as they can tolerate oral medication.

Pediatrics (2-18 years of age)

- Mycophenolate mofetil is indicated for the prophylaxis of organ rejection in pediatric patients (2 to 18 years) receiving allogeneic renal transplants. Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be used concomitantly with cyclosporine and corticosteroids.

CONTRAINDICATIONS

- Mycophenolate Mofetil for Injection USP is contraindicated in patients with a hypersensitivity to mycophenolate mofetil, mycophenolic acid or any component of the drug product (see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING).
- Mycophenolate Mofetil for Injection USP is contraindicated in patients who are allergic to Polysorbate 80 (TWEEN) (see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING).
- Mycophenolate Mofetil for Injection USP is contraindicated during pregnancy due to its mutagenic and teratogenic potential (see WARNINGS and PRECAUTIONS).
- Mycophenolate Mofetil for Injection USP is contraindicated in women of childbearing potential not using highly effective contraceptive methods and without providing a pregnancy test result (see WARNINGS and PRECAUTIONS).
- Mycophenolate Mofetil for Injection USP is contraindicated in women who are breastfeeding (see WARNINGS and PRECAUTIONS).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

- There have been reports of first trimester pregnancy loss and congenital malformations following the use of mycophenolate mofetil in combination with other immunosuppressants during pregnancy (see WARNINGS and PRECAUTIONS).
- Increased susceptibility to infection and the possible development of lymphoma may result from immunosuppression. Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of solid organ transplant patients should use Mycophenolate Mofetil for Injection USP. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient.

General

Caution: Mycophenolate Mofetil for Injection USP should never be administered by rapid or bolus intravenous injection.

Caution should be exercised when switching combination therapy from regimens containing immunosuppressants, which interfere with mycophenolic acid (MPA) enterohepatic recirculation e.g. cyclosporine to others devoid of this effect e.g. tacrolimus, sirolimus, belatacept, or vice versa, as this might result in changes of MPA exposure. Drugs which interfere with MPA's enterohepatic cycle (e.g. cholestyramine, antibiotics) should be used with caution due to their potential to reduce the plasma levels and efficacy of Mycophenolate Mofetil for Injection USP (see Drug-Drug Interactions). Therapeutic drug monitoring of MPA may be appropriate when switching combination therapy (e.g. from ciclosporin to tacrolimus or vice versa) or to ensure adequate immunosuppression in patients with high immunological risk (e.g. risk of rejection, treatment with antibiotics).

It is recommended that Mycophenolate Mofetil for Injection USP should not be administered concomitantly with azathioprine because both have the potential to cause bone marrow suppression and such concomitant administration has not been studied clinically.

Carcinogenesis and Mutagenesis

Neoplasms

Patients receiving immunosuppressive regimens involving combinations of drugs, including Mycophenolate Mofetil for Injection USP, as part of an immunosuppressive regimen are at increased risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin. The risk appears to be related to the intensity and duration of immunosuppression rather than to the use of any specific agent. As with all patients at an increased risk for skin cancer, exposure to sunlight and UV light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor.

Lymphoproliferative disease or lymphoma developed in 0.4%-1% of patients receiving mycophenolate mofetil (2 g or 3 g) with other immunosuppressive agents in controlled clinical trials of renal, cardiac and hepatic transplant patients (see ADVERSE REACTIONS).

Endocrine and Metabolism

Mycophenolate mofetil is an inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) inhibitor, therefore it should be avoided in patients with rare hereditary deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) such as Lesch-Nyhan and Kelley-Seegmiller syndrome.

Gastrointestinal

Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be administered with caution in patients with active serious digestive system disease. Gastrointestinal bleeding (requiring hospitalization) has been observed in approximately 3% of renal, in 1.7% of cardiac and in 5.4% of hepatic transplant patients treated with mycophenolate mofetil 3 g daily. Mycophenolate mofetil has been associated with an increased incidence of digestive system adverse events, including infrequent cases of gastrointestinal tract ulceration, and rarely perforation (colon, gall bladder). Most patients receiving mycophenolate mofetil were also receiving other drugs that are known to be associated with these complications. Patients with active peptic ulcer disease were excluded from enrollment in studies with mycophenolate mofetil.

Hematologic

Cases of pure red cell aplasia (PRCA) have been reported in patients treated with mycophenolate mofetil in combination with other immunosuppressive agents. The mechanism for mycophenolate mofetil induced PRCA is unknown. In some cases PRCA was found to be reversible with dose reduction or cessation of mycophenolate mofetil therapy. In transplant patients however reduced immunosuppression may place the graft at risk.

Patients receiving Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be instructed to report immediately any evidence of infection, unexpected bruising, bleeding or any other manifestation of bone marrow depression.

Patients receiving Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be monitored for neutropenia. Complete blood counts should be performed weekly during the first month, twice monthly for the second and third months of treatment, then monthly through the first year (see Monitoring and Laboratory Tests and DOSAGE AND ADMINISTRATION: Dosage Adjustment). The development of neutropenia may be related to Mycophenolate Mofetil for Injection USP itself, concomitant medications, viral infections, or some combination of these causes. If neutropenia develops (absolute neutrophil count [ANC] < 1.3 x 10^3/µL), dosing with mycophenolate mofetil should be interrupted or the dose should be reduced, appropriate diagnostic tests performed, and the patient managed appropriately. Neutropenia has been observed most frequently in the period from 31 to 180 days post-transplant for patients treated for prevention of renal, cardiac and hepatic rejection.

Severe neutropenia (ANC < 0.5 x 10^3/µL) developed in up to 2.0% of renal, up to 2.8% of cardiac and up to 3.6% hepatic transplant patients receiving mycophenolate mofetil 3 g daily (see ADVERSE REACTIONS).

Patients should not donate blood during therapy and for at least 6 weeks following discontinuation of Mycophenolate Mofetil for Injection USP.

Immune

Mycophenolate mofetil has been administered in combination with the following agents in clinical trials: anti-thymocyte globulin (equine) (Atgam®) induction, muromonab-CD3 (Orthoclone OKT®3), cyclosporine (Sandimmune®, Neoral®), and corticosteroids. The efficacy and safety of the use of mycophenolate mofetil in combination with other immunosuppressive agents has not been determined.

Oversuppression of the immune system can also increase susceptibility to infection, including opportunistic infections, fatal infections and sepsis. Such infections include latent viral reactivation, such as hepatitis B or hepatitis C reactivation or infections caused by polyomaviruses. Cases of hepatitis due to reactivation of hepatitis B or hepatitis C have been reported in carrier patients treated with immunosuppressants.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with the JC virus, sometimes fatal, have been reported in mycophenolate mofetil treated patients. The reported cases had risk factors for PML, including immunosuppressant therapies and impairment of immune function. In immunosuppressed patients, physicians should consider PML in the differential diagnosis in patients reporting neurological symptoms and consultation with a neurologist should be considered as clinically indicated.

BK virus-associated nephropathy has been observed during the use of mycophenolate mofetil in patients post renal transplant. This infection can be associated with serious outcomes, sometimes leading to renal graft loss. Patient monitoring may help detect patients at risk for BK virus-associated nephropathy. Reduction in immunosuppression should be considered for patients who develop evidence of BK virus-associated nephropathy.

In patients receiving mycophenolate mofetil (2 g or 3 g) in controlled studies for prevention of renal, cardiac or hepatic rejection, fatal infection/sepsis occurred in approximately 2% of renal and cardiac patients and in 5% of hepatic patients (see ADVERSE REACTIONS).

Renal

Administration of doses of mycophenolate mofetil greater than 1 g administered twice a day to renal transplant patients with severe chronic renal impairment (GFR < 25 mL/min/1.73 m²) should be avoided and patients should be carefully observed (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions, Renal Insufficiency and DOSAGE AND ADMINISTRATION: Dosage Adjustment, Renal Impairment).

No data are available for cardiac or hepatic transplant patients with severe chronic, renal impairment. Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be used for cardiac or hepatic transplant patients with severe, chronic, renal impairment if the potential benefits outweigh the potential risks.

Special Populations

Pregnant Women:

Mycophenolate Mofetil for Injection USP is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using highly effective contraceptive methods and without providing a pregnancy test result (see CONTRAINDICATIONS and Post-Market Adverse Drug Reactions). Mycophenolate Mofetil for Injection USP is a powerful teratogen and mutagen. Spontaneous abortion (rate of 45-49% compared to a reported rate between 12 and 33% in solid organ transplant patients treated with other immunosuppressants) and congenital malformations (estimated rate of 23-27%) have been reported following MMF exposure during pregnancy (see Post-Market Adverse Drug Reactions). For comparison the risk of malformations is estimated at approximately 2% of live births in the overall population and at approximately 4 to 5 % in solid organ transplant patients treated with immunosuppressants other than mycophenolate mofetil.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see TOXICOLOGY: Reproductive Toxicity).

Labor and delivery: The safe use of Mycophenolate Mofetil for Injection USP during labor and delivery has not been established.

Contraception

Mycophenolate Mofetil for Injection USP is contraindicated in women of childbearing potential not using highly effective contraceptive methods (see CONTRAINDICATIONS).

Before the start of treatment, female and male patients of reproductive potential must be made aware of the increased risk of pregnancy loss and congenital malformations and must be counseled regarding pregnancy prevention, and planning. Women of child bearing potential should use two reliable forms of contraception simultaneously, at least one of which must be highly effective, before beginning Mycophenolate Mofetil for Injection USP therapy, during therapy, and for six weeks following discontinuation of therapy, unless abstinence is the chosen method of contraception.

Prior to starting therapy with Mycophenolate Mofetil for Injection USP, female patients of childbearing potential must have two negative serum or urine pregnancy tests with a sensitivity of at least 25 mIU/mL; the second test should be performed 8-10 days later. Repeat pregnancy tests should be performed during routine follow-up visits. Results of all pregnancy tests should be discussed with the patient. Patients should be instructed to consult their physician immediately should pregnancy occur.

Limited clinical evidence is currently available on paternal exposure to mycophenolate mofetil. Based on the animal data, the risk of genotoxic effects on sperm cells cannot completely be excluded. In absence of sufficient data to exclude a risk of harm to the fetus conceived during or directly after the treatment of the father, the following precautionary measure is recommended: sexually active male patients and/or their female partners are recommended to use effective contraception during treatment of the male patient and for at least 90 days after cessation of treatment. If pregnancy does occur during treatment, the physician and patient should discuss the desirability of continuing the pregnancy.

Men should not donate semen during therapy and for 90 days following discontinuation of Mycophenolate Mofetil for Injection USP.

Nursing Women:

Mycophenolate Mofetil for Injection USP is contraindicated during breastfeeding due to the potential for serious adverse reactions in nursing infants (see CONTRAINDICATIONS). Studies in rats have shown mycophenolate mofetil is excreted in milk. It is not known whether this drug is excreted in human milk.

Pediatrics (2 years to 18 years):

Safety and efficacy in children receiving allogeneic cardiac or hepatic transplants have not been established.

For pediatric patients receiving renal transplants also see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions, Pediatrics; CLINICAL TRIALS; ADVERSE REACTIONS: Pediatrics; and DOSAGE AND ADMINISTRATION: Pediatrics.

Geriatric:

Elderly patients may be at an increased risk of adverse events such as certain infections (including cytomegalovirus tissue invasive disease) and possibly gastrointestinal haemorrhage and pulmonary oedema, compared with younger individuals.

Monitoring and Laboratory Tests

Complete blood counts should be performed weekly during the first month, twice monthly for the second and third months of treatment, then monthly through the first year (see WARNINGS AND PRECAUTIONS: Immune and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Information for Patients

Patients should be informed of the need for repeated appropriate laboratory tests while they are receiving Mycophenolate Mofetil for Injection USP (see WARNINGS AND PRECAUTIONS: Immune). Patients should be given complete dosage instructions and informed of the increased risk of lymphoproliferative disease and certain other malignancies.

DRUG INTERACTIONS

Drug-Drug Interactions

It is recommended that Mycophenolate Mofetil for Injection USP should not be administered concomitantly with azathioprine because both have the potential to cause bone marrow suppression and such concomitant administration has not been studied clinically.

In view of the significant reduction in the AUC of mycophenolic acid (MPA) by cholestyramine, caution should be used in the concomitant administration of Mycophenolate Mofetil for Injection USP with drugs that interfere with enterohepatic recirculation because of the potential to reduce the efficacy of mycophenolate mofetil.

See WARNINGS AND PRECAUTIONS.

Patients should be advised that during treatment with Mycophenolate Mofetil for Injection USP vaccinations may be less effective and the use of live attenuated vaccines should be avoided. Prescribers should refer to the Canadian Immunization Guideline for further guidance.

Drug interaction studies with mycophenolate mofetil have been conducted with acyclovir, antacids, cholestyramine, cyclosporine A, ganciclovir, tacrolimus, oral contraceptives, and trimethoprim/sulfamethoxazole. Drug interaction studies have not been conducted with other drugs that may be commonly administered to renal, cardiac or hepatic transplant patients. Mycophenolate mofetil has not been administered concomitantly with azathioprine.

Acyclovir: Coadministration of mycophenolate mofetil (1 g) and acyclovir (800 mg) to twelve healthy volunteers resulted in no significant change in MPA AUC and C_{max}. However, the phenolic glucuronide of MPA (MPAG) and acyclovir plasma AUCs were increased 10.6% and 21.9%, respectively. Because MPAG plasma concentrations are increased in the presence of renal impairment, as are acyclovir concentrations, the potential exists for mycophenolate and acyclovir or its prodrug e.g., valacyclovir to compete for tubular secretion, further increasing the concentrations of both drugs.

Antacids with magnesium and aluminum hydroxides and proton pump inhibitors (PPIs): Absorption of a single dose of mycophenolate mofetil (2 g) was decreased when administered to rheumatoid arthritis patients also taking Maalox® TC (10 mL four times daily). The C_{max} and AUC values for MPA were 38% and 17% lower, respectively, than when mycophenolate mofetil was administered alone under fasting conditions. Mycophenolate Mofetil for Injection USP may be administered to patients who are also taking antacids containing magnesium and aluminum hydroxides; however, it is recommended that Mycophenolate Mofetil for Injection USP and the antacid not be administered simultaneously. Decreased mycophenolic acid (MPA) exposure has also been observed when PPIs, including lansoprazole and pantoprazole, were administered with mycophenolate mofetil. This information from pharmacokinetic studies needs to be interpreted with caution as potential effects of decreased MPA exposure (when mycophenolate mofetil is given with PPIs or antacid medication) on efficacy endpoints, such as transplant rejection rates or graft loss, have not been studied.

Cholestyramine: Following single dose administration of 1.5 g mycophenolate mofetil to normal healthy subjects pretreated with 4 g three times daily of cholestyramine for 4 days, there was a mean 40% reduction in the AUC of MPA. This decrease is consistent with interruption of enterohepatic recirculation by irreversible binding, in the intestine, of recirculating MPAG with cholestyramine. Some degree of enterohepatic recirculation is also anticipated following IV administration of Mycophenolate Mofetil for Injection USP. Therefore, Mycophenolate Mofetil for Injection USP is not recommended to be given with cholestyramine or other agents that may interfere with enterohepatic recirculation.

Cyclosporine: Mycophenolate mofetil has been investigated with Sandimmune® but not with the Neoral® formulation. Cyclosporine (Sandimmune®) pharmacokinetics (at doses of 275 mg/day to 415 mg/day) were unaffected by single and multiple doses of 1.5 g twice daily of mycophenolate mofetil in ten stable renal transplant patients. The mean (±SD) AUC_{0-12} and C_{max} of cyclosporine after 14 days of multiple doses of mycophenolate mofetil were 3290 (±822) ng•h/mL and 753 (±161) ng/mL, respectively, compared to 3245 (±1088) ng•h/mL and 700 (±246) ng/mL, respectively, 1 week before administration of mycophenolate mofetil. The effect of cyclosporine on mycophenolate mofetil pharmacokinetics could not be evaluated in this study; however, plasma concentrations of MPA were similar to that for healthy volunteers. Cyclosporine A (CsA) interferes with MPA enterohepatic recycling, resulting in reduced MPA exposures by 30-50% in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil and CsA compared with patients receiving sirolimus or belatacept and similar doses of mycophenolate mofetil. Conversely, changes of MPA exposure should be expected when switching patients from CsA to one of the immunosuppressants which do not interfere with MPA's enterohepatic cycle (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Drugs affecting glucuronidation

Concomitant administration of drugs inhibiting glucuronidation of MPA may increase MPA exposure (e.g., increase of MPA AUC0-∞ by 35% was observed with concomitant administration of isavuconazole). Caution is therefore recommended when administering these drugs concomitantly with Mycophenolate Mofetil for Injection USP.

Ganciclovir: Following single-dose administration to twelve stable renal transplant patients, no pharmacokinetic interaction was observed between mycophenolate mofetil (1.5 g) and IV ganciclovir (5 mg/kg). Mean (±SD) ganciclovir AUC and C_{max} (n=10) were 54.3 (±19.0) mcg•h/mL and 11.5 (±1.8) mcg/mL, respectively after coadministration of the two drugs, compared to 51.0 (±17.0) mcg•h/mL and 10.6 (±2.0) mcg/mL, respectively after administration of IV ganciclovir alone. The mean (±SD) AUC and C_{max} of MPA (n=12) after coadministration were 80.9 (±21.6) mcg•h/mL and 27.8 (±13.9) mcg/mL, respectively compared to values of 80.3 (±16.4) mcg•h/mL and 30.9 (±11.2) mcg/mL, respectively after administration of mycophenolate mofetil alone. Therefore, no substantial alteration of MPA pharmacokinetics is anticipated and mycophenolate mofetil dose adjustment is not required. However, because MPAG plasma concentrations are increased in the presence of renal impairment, as are ganciclovir concentrations, the potential exists for the two drugs to compete for tubular secretion and thus further increases in concentrations of both drugs may occur. In patients with renal impairment in which mycophenolate mofetil and ganciclovir or its prodrug e.g., valganciclovir are coadministrated, the dose recommendations for ganciclovir, or its prodrug e.g., valganciclovir should be observed and patients monitored carefully.

Rifampicin: After correction for dose a 70% decrease in MPA exposure (AUC_{0-12h}) has been observed with concomitant rifampicin administration in a single heart-lung transplant patient. It is therefore recommended to monitor MPA exposure levels and to adjust Mycophenolate Mofetil for Injection USP doses accordingly to maintain clinical efficacy when the drugs are administered concomitantly.

Tacrolimus: Exposure to tacrolimus concomitantly administered with mycophenolate mofetil had no effect on the AUC or C_{max} of MPA in hepatic transplant recipients. A similar finding was observed in a recent study in kidney transplant recipients.

In renal transplant patients it was shown that the tacrolimus concentration did not appear to be altered by mycophenolate mofetil.

However, in hepatic transplant patients, there was a 20% increase in tacrolimus AUC when multiple doses of mycophenolate mofetil (1.5 g twice daily) were administered to patients on tacrolimus.

Telmisartan: Concomitant administration of telmisartan and mycophenolate mofetil resulted in an approximately 30% decrease of mycophenolic acid (MPA) concentrations. Telmisartan changes MPA's elimination by enhancing PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) expression which in turn results in an enhanced UGT1A9 expression and activity. Experience with mycophenolate mofetil and telmisartan co-administration is limited. Caution should be exercised when Mycophenolate Mofetil for Injection USP is co-administered with telmisartan and monitoring of Mycophenolate Mofetil for Injection USP levels may be considered.

Oral contraceptives: Following single dose administration to healthy women, no pharmacokinetic interaction was observed between mycophenolate mofetil (1 g) and two tablets of Ortho-Novum® 7/7/7 (1 mg norethindrone [NET] and 35 mcg ethinyl estradiol [EE]).

Similarly, a study of coadministration of mycophenolate mofetil (1 g twice daily) and combined oral contraceptives containing ethinylestradiol (0.02 mg-0.04 mg) and levonorgestrel (0.05 mg-0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) or gestodene (0.05 mg-0.10 mg), conducted in 18 women with psoriasis over 3 menstrual cycles and showed no clinically relevant influence of mycophenolate mofetil on serum levels of progesterone, LH and FSH, thus indicating no influence of mycophenolate mofetil on the ovulation-suppressing action of the oral contraceptives. The pharmacokinetics of oral contraceptives were not affected to a clinically relevant degree by coadministration of mycophenolate mofetil.

Although these studies demonstrate the lack of a gross pharmacokinetic interaction, one cannot exclude the possibility of changes in the pharmacokinetics of the oral contraceptive under long term dosing conditions with mycophenolate mofetil which might adversely affect the efficacy of the oral contraceptive.

Antibiotics: antibiotics eliminating β-glucuronide-producing bacteria in the intestine (e.g. aminoglycoside, cephalosporin, fluoroquinolone, and penicillin classes of antibiotics) may interfere with MPAG/MPA enterohepatic recirculation thus leading to reduced systemic MPA exposure (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Trimethoprim/sulfamethoxazole, norfloxacin and metronidazole: Following single dose administration of mycophenolate mofetil (1.5 g) to twelve healthy male volunteers on day 8 of a 10 day course of Bactrim® DS (trimethoprim 160 mg/sulfamethoxazole 800 mg) administered twice daily, no effect on the bioavailability of MPA was observed. The mean (±SD) AUC and C_{max} of MPA after concomitant administration were 75.2 (±19.8) mcg•h/mL and 34.0 (±6.6) mcg/mL, respectively compared to 79.2 (±27.9) mcg•h/mL and 34.2 (±10.7) mcg/mL, respectively after administration of mycophenolate mofetil alone.

No effect on the systemic exposure of MPA was observed when mycophenolate mofetil was concomitantly administered with any antibiotic separately. In contrast, the systemic exposure (AUC) of MPA was reduced by 10%, 19%, and 33% when mycophenolate mofetil was concomitantly administered with norfloxacin, metronidazole, and norfloxacin plus metronidazole, respectively, following a single dose of mycophenolate mofetil (statistically significant only for the differences seen in norfloxacin plus metronidazole when compared to baseline ($P<.01$).

Ciprofloxacin and amoxicillin plus clavulanic acid: Reductions in pre-dose (trough) MPA concentrations of 54% have been reported in renal transplant recipients in the days immediately following commencement of oral ciprofloxacin or amoxicillin plus clavulanic acid. Effects tended to diminish with continued antibiotic use and cease after discontinuation. The change in pre-dose level may not accurately represent changes in overall MPA exposure therefore clinical relevance of these observations is unclear.

Live vaccines: Live vaccines should not be given to patients with an impaired immune response. The antibody response to other vaccines may be diminished.

Other interactions: The measured value for renal clearance of MPAG indicates removal occurs by renal tubular secretion as well as glomerular filtration. Consistent with this, co-administration of probenecid, a known inhibitor of tubular secretion, with mycophenolate mofetil in monkeys raises plasma AUC of MPAG by 3-fold. Thus, other drugs known to undergo renal tubular secretion may compete with MPAG and thereby raise plasma concentrations of MPAG or the other drug undergoing tubular secretion.

Drugs that alter the gastrointestinal flora may interact with mycophenolate mofetil by disrupting enterohepatic recirculation. Interference of MPAG hydrolysis may lead to less MPA available for absorption.

Concomitant administration of sevelamer and mycophenolate mofetil in adults and pediatric patients decreased the MPA C_{max} and AUC_{0-12} by 30% and 25%, respectively. This data suggests that sevelamer or other calcium free phosphate binders should not be administered simultaneously with mycophenolate mofetil to minimize the impact on the absorption of MPA.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be used concomitantly with standard cyclosporine and corticosteroid therapy.

Mycophenolate Mofetil for Injection USP is an alternative dosage form to mycophenolate mofetil capsules and tablets recommended for patients unable to take mycophenolate mofetil capsules or tablets. Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be administered within 24 hours following transplantation. Mycophenolate Mofetil for Injection USP can be administered for up to 14 days; patients should be switched to oral mycophenolate mofetil as soon as they can tolerate oral medication.

Caution: Mycophenolate Mofetil for Injection USP solution should never be administered by rapid or bolus intravenous injection.

Recommended Dose

Adults

Renal Transplantation

A dose of 1 g administered intravenously (over 2 hours) twice a day (daily dose of 2 g) is recommended for use in renal transplant patients. Although a dose of 1.5 g administered twice daily (daily dose of 3 g) was used in clinical trials and was shown to be safe and effective, no efficacy advantage could be established for renal transplant patients. Patients receiving 2 g per day of mycophenolate mofetil in these trials demonstrated an overall better safety profile than did patients receiving 3 g per day of mycophenolate mofetil.

Cardiac Transplantation

A dose of 1.5 g twice daily administered intravenously (over **no less than 2 hours**) is recommended for use in adult cardiac transplant patients.

Hepatic Transplantation

A dose of 1 g twice daily administered intravenously (over **no less than 2 hours**) is recommended for use in adult hepatic transplant patients.

***Pediatrics (2 to 18 years)**

The recommended dose of mycophenolate mofetil oral suspension for renal transplant patients is 600 mg/m² body surface area twice daily (up to a maximum of 2 g daily).

Patients with a body surface area of 1.25 to 1.5 m² may be dosed with mycophenolate mofetil capsules at a dose of 750 mg twice daily (1.5 g daily dose). Patients with a body surface area >1.5 m² may be dosed with mycophenolate mofetil capsules or tablets at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose).

***There is no data for the mycophenolate mofetil intravenous infusion (IV infusion) in children.**

Dosage Adjustment

Renal Impairment

In renal transplant patients with severe chronic renal impairment (GFR <25mL/min/1.73m²) outside the immediate post-transplant period, doses of mycophenolate mofetil greater than 1 g administered twice a day should be avoided. These patients should also be carefully observed (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions, Renal Insufficiency).

No data are available for cardiac or hepatic transplant patients with severe chronic renal impairment. Mycophenolate mofetil should be used for cardiac or hepatic transplant patients with severe chronic renal impairment if the potential benefits outweigh the potential risks.

If neutropenia develops (ANC <1.3 x 10^3/µL), dosing with mycophenolate mofetil should be interrupted or the dose reduced, appropriate diagnostic tests performed, and the patient managed appropriately (see WARNINGS AND PRECAUTIONS: Immune, Monitoring and Laboratory Tests and ADVERSE REACTIONS).

Delayed Renal Graft Function Post Transplant:

No dose adjustment is recommended for these patients, however, they should be carefully observed (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions, Renal Insufficiency).

Administration

Mycophenolate Mofetil for Injection USP must be reconstituted and diluted to a concentration of 6 mg/mL using 5% Dextrose Injection, USP (see DOSAGE AND ADMINISTRATION: Reconstitution, Preparation of Infusion Solutions). Mycophenolate Mofetil for Injection USP is incompatible with other intravenous infusion solutions.

Following reconstitution, Mycophenolate Mofetil for Injection USP solution must be administered by slow intravenous infusion over a period of no less than 2 hours by either peripheral or central vein.

Reconstitution:

Preparation of Infusion Solution (6 mg/mL)

Mycophenolate Mofetil for Injection USP does not contain an antibacterial preservative; therefore reconstitution and dilution of the product must be performed under aseptic conditions.

Mycophenolate Mofetil for Injection USP infusion solution must be prepared in two steps: the first step is a reconstitution step with 5% Dextrose Injection, USP and the second step is a dilution step with 5% Dextrose Injection, USP. A detailed description of the preparation is given below:

Step 1

a. Two (2) vials of Mycophenolate Mofetil for Injection USP are used for preparing each 1 g dose, whereas three (3) vials are needed for each 1.5 g dose. Reconstitute the contents of each vial by injecting 14 mL of 5% Dextrose Injection, USP.
b. Gently shake the vial to dissolve the drug.
c. Inspect the resulting slightly yellow solution for particulate matter and discoloration prior to further dilution. Discard the vial if particulate matter or discoloration is observed.

Step 2

a. To prepare a 1 g dose, further dilute the contents of the two reconstituted vials (approx. 2 x 15 mL) into 140 mL of 5% Dextrose Injection, USP. To prepare a 1.5 g dose, further dilute the contents of the three reconstituted vials (approx. 3 x 15 mL) into 210 mL of 5% Dextrose Injection, USP. The final concentration of both solutions is 6 mg mycophenolate mofetil per mL.
b. As with all parenteral drug products, diluted solution should be inspected visually for clarity, particulate matter, precipitate, discoloration and leakage prior to administration whenever solution and container permit. Solutions showing haziness, particulate matter, precipitate, discoloration or leakage should not be used. Discard unused portion.

If the infusion solution is not prepared immediately prior to administration, the commencement of administration of the infusion solution should be within 4 hours from reconstitution and dilution of the drug product. Keep reconstituted and further diluted, infusion solution at 15°C to 30°C.

Mycophenolate Mofetil for Injection USP should not be mixed or administered concurrently via the same infusion catheter with other intravenous drugs or infusion admixtures.

OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

Reports of overdoses with mycophenolate mofetil have been received from clinical trials and during post-marketing experience. In many of these cases no adverse events were reported. In those overdose cases in which adverse events were reported, the events fall within the known safety profile of the drug.

It is expected that an overdose of mycophenolate mofetil could possibly result in oversuppression of the immune system and increase susceptibility to infections and bone marrow suppression (see WARNINGS AND PRECAUTIONS: Immune). If neutropenia develops, dosing with Mycophenolate Mofetil for Injection USP should be interrupted or the dose reduced (see WARNINGS AND PRECAUTIONS: Immune).

The highest dose administered to renal transplant patients in clinical trials has been 4 g per day. In limited experience with cardiac and hepatic transplant patients in clinical trials, the highest doses used were 4 g or 5 g per day. At doses of 4 g or 5 g per day, there appears to be a higher rate, compared to the use of 3 g per day or less, of gastrointestinal intolerance (nausea, vomiting, and/or diarrhea), and occasional hematologic abnormalities, principally neutropenia, leading to a need to reduce or discontinue dosing.

At clinically encountered concentrations, MPA and MPAG are not removed by hemodialysis. However, at high MPAG plasma concentrations (>100 mcg/mL), small amounts of MPAG are removed. By interfering with enterohepatic recirculation of the drug, bile acid sequestrants, such as cholestyramine reduce the MPA AUC.

STORAGE AND STABILITY

Mycophenolate Mofetil for Injection USP: Store powder at 15°C- 30°C.

Reconstituted/Further diluted (Infusion) solutions: Store at 15°C- 30°C. Start treatment with reconstituted and further diluted, infusion solution within 4 hours.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Caution should be exercised in the handling and preparation of solutions of Mycophenolate Mofetil for Injection USP. Avoid skin contact of the solution. If such contact occurs, wash thoroughly with soap and water; rinse eyes with plain water. Should a spill occur, wipe up using paper towels wetted with water to remove spilled powder. Wearing disposable gloves is recommended during reconstitution and when wiping the table after reconstitution.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Composition:

Mycophenolate Mofetil for Injection USP is available as a sterile white to off-white lyophilized cake/powder in vials containing mycophenolate mofetil hydrochloride for administration by intravenous infusion only. Each vial of Mycophenolate Mofetil for Injection USP contains the equivalent of 500 mg mycophenolate mofetil as mycophenolate mofetil hydrochloride. The inactive ingredients are citric acid, 5 mg, hydrochloric acid, 45.625 mg, polysorbate 80, 25 mg, and sodium hydroxide to adjust pH.

Availability:

Mycophenolate Mofetil for Injection USP is supplied in a 20 mL, sterile vial closed with a latex-free rubber stopper, containing the equivalent of 500 mg mycophenolate mofetil (as mycophenolate mofetil hydrochloride) in cartons of 4 vials. Each vial is intended for single use only.

REPORTING SIDE EFFECTS

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

Date of revision: August 8, 2018

Questions or concerns: 1-800-881-3550 LEA-020122-00

Steri*Max* Inc., Oakville, ON L6H 6R4 • www.sterimaxinc.com IIDG000.01

Notice du produit abrégée. Consultez la monographie de produit pour obtenir des renseignements complets sur le produit.

Pr Mofétilmycophénolate pour injection USP

Fiole de 500 mg de mofétilmycophénolate (sous forme de chlorhydrate de mofétilmycophénolate)

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/ concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée / 500 mg/fiole (sous forme de chlorhydrate)	Polysorbate 80 (TWEEN) (voir CONTRE-INDICATIONS). *Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mofétilmycophénolate pour injection USP est indiqué dans les cas suivants :

Adultes

- La prophylaxie du rejet chez les receveurs d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être utilisé en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes.
- Mofétilmycophénolate pour injection USP peut être utilisé à la place des gélules, des comprimés et de la suspension orale. Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être administré dans les 24 heures suivant la transplantation. Mofétilmycophénolate pour injection USP ne peut être administré que pendant un maximum de 14 jours; il convient de passer au mofétilmycophénolate oral dès que les patients seront en mesure de tolérer des médicaments par voie orale.

Enfants (2 à 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité au mofétilmycophénolate, à l'acide mycophénolique ou à l'un des composants du médicament (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué en présence d'allergie au polysorbate 80 (TWEEN) (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué pendant la grossesse, en raison de son pouvoir mutagène et tératogène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué chez les femmes fertiles qui n'utilisent pas de méthodes de contraception hautement efficaces et en l'absence de résultat à un test de grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Généralités

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

Il faut faire preuve de prudence au moment de passer d'un schéma d'association contenant des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique (p. ex., la cyclosporine) à un schéma ne contenant aucun agent ayant cet effet (p. ex., le tacrolimus, le sirolimus, le bélatacept) ou vice-versa, car ce changement d'agents pourrait modifier l'exposition à l'acide mycophénolique. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise des agents qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique (p. ex., cholestyramine, antibiotiques), en raison de la possibilité de réduction des taux plasmatiques et de l'efficacité de Mofétilmycophénolate pour injection USP (voir Interactions médicamenteuses). Une surveillance thérapeutique de l'acide mycophénolique peut se révéler appropriée lors du changement de traitement d'association (p. ex. passage de la cyclosporine au tacrolimus ou vice-versa) ou pour s'assurer d'une immunosuppression adéquate chez les patients exposés à un risque immunologique élevé (p. ex. rejet, antibiothérapie).

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

Carcinogenèse et mutagenèse

Néoplasmes

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

Une maladie lymphoproliférative ou un lymphome est survenu chez 0,4 à 1 % des sujets recevant le mofétilmycophénolate (2 g ou 3 g) avec d'autres immunosuppresseurs dans des essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Système endocrinien/métabolisme

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

Appareil digestif

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

Hématologie

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

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

Les patients recevant Mofétilmycophénolate pour injection USP doivent être suivis au cas où ils deviendraient neutropéniques. Une formule sanguine complète sera effectuée toutes les semaines durant le premier mois, toutes les deux semaines au cours des deuxième et troisième mois, puis tous les mois pendant le reste de la première année de traitement (voir Surveillance et épreuves de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique). La survenue d'une neutropénie peut être liée à Mofétilmycophénolate pour injection USP, aux médicaments concomitants, à une infection virale ou à un ensemble de ces causes. Si une neutropénie se produit (numération absolue des neutrophiles [NAN] < 1,3 x 10^3/μL), il faut interrompre le traitement par le mofétilmycophénolate ou réduire la dose, procéder aux épreuves diagnostiques appropriées et prendre les mesures correctrices qui s'imposent. Les cas de neutropénie ont été plus fréquents entre le 31e et le 180e jour après la transplantation dans les études sur la prévention du rejet chez les transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques.

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

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

Système immunitaire

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

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

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

Des cas de néphropathie liée au virus BK ont été observés pendant le traitement par le mofétilmycophénolate chez des patients ayant subi une greffe rénale. Cette infection peut avoir des conséquences graves, allant parfois jusqu'à la perte du greffon rénal. La surveillance des patients peut aider à déterminer ceux qui courent le risque de contracter une néphropathie liée au virus BK. Il faut envisager une réduction de l'immunosuppression chez les patients qui présentent des signes évoquant une néphropathie liée au virus BK.

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

Fonction rénale

On déconseille l'administration de doses de mofétilmycophénolate supérieures à 1 g deux fois par jour aux transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique grave (FG inférieure à 25 mL/min/1,73 m²); les patients doivent être suivis de près (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

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

Populations particulières

Femmes enceintes

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

Des études chez les animaux ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction (voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction).

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

Contraception

Mofétilmycophénolate pour injection USP est contre-indiqué chez les femmes fertiles qui n'utilisent pas de méthodes de contraception hautement efficaces (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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

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

Les hommes ne doivent pas donner de sperme au cours du traitement et pendant 90 jours après l'arrêt du traitement par Mofétilmycophénolate pour injection USP.

Femmes qui allaitent

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

Enfants (2 à 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Mofétilmycophénolate pour injection USP chez les enfants recevant une allogreffe cardiaque ou hépatique n'ont pas été établies.

Pour les enfants receveurs d'une greffe rénale, voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants; ESSAIS CLINIQUES; EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants.

Personnes âgées

Par rapport aux sujets plus jeunes, les personnes âgées courent probablement un risque plus élevé d'effets indésirables tels que certaines infections (y compris une maladie à cytomégalovirus envahissant les tissus) et possiblement une hémorragie gastro-intestinale et un œdème pulmonaire.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Une prise de sang complète sera effectuée toutes les semaines durant le premier mois, toutes les deux semaines au cours des deuxième et troisième mois, puis tous les mois pendant le reste de la première année de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Information pour les patients

Il faut mentionner aux patients qu'ils devront subir des épreuves de laboratoire à intervalles réguliers pendant qu'ils prennent Mofétilmycophénolate pour injection USP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire). On fournira aux patients des instructions complètes sur la posologie et on les avertira du risque accru de maladie lymphoproliférative et de certaines autres affections malignes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

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

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

Cyclosporine : Le mofétilmycophénolate a été administré de façon concomitante avec Sandimmune®, mais non avec la préparation Neoral®. La pharmacocinétique de la cyclosporine (Sandimmune®) (à des doses de 275 à 415 mg/jour) n'a pas été modifiée à la suite de l'administration de doses uniques et de doses multiples (deux fois par jour) de 1,5 g de mofétilmycophénolate à 10 transplantés rénaux stables. L'ASC_{0-12} et la C_{max} moyennes (± ET) de la cyclosporine après 14 jours de doses multiples de mofétilmycophénolate étaient respectivement de 3 290 (± 822) ng•h/mL et de 753 (± 161) ng/mL, par rapport à 3 245 (± 1 088) ng•h/mL et 700 (± 246) ng/mL une semaine avant l'administration du mofétilmycophénolate. L'effet de la cyclosporine sur la pharmacocinétique du mofétilmycophénolate n'a pu être évalué dans cette étude, mais les concentrations plasmatiques d'AMP étaient semblables à celles des volontaires sains. La cyclosporine A interfère avec le cycle entérohépatique de l'AMP, ce qui entraîne une réduction de l'exposition à l'AMP de 30 à 50 % chez les transplantés rénaux traités par le mofétilmycophénolate et la cyclosporine A, comparativement aux patients recevant le sirolimus ou le bélatacept en association avec des doses semblables du mofétilmycophénolate. À l'inverse, il faut s'attendre à des changements dans l'exposition à l'AMP lorsqu'on fait passer les patients d'un traitement par cyclosporine A à un traitement par l'un des immunosuppresseurs qui n'interfèrent pas avec le cycle entérohépatique de l'AMP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Médicaments ayant un effet sur la glucuroconjugaison

L'administration concomitante de médicaments inhibant la glucuroconjugaison de l'AMP peut augmenter l'exposition à l'AMP (p. ex. une augmentation de l'ASC0-∞ de l'AMP de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante d'isavuconazole). Il est donc recommandé de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec Mofétilmycophénolate pour injection USP.

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

Rifampicine : Après correction en fonction de la dose, une réduction de 70 % de l'exposition à l'AMP ($ASC_{0-12\ h}$) a été observée lors de l'administration concomitante de rifampicine chez un seul patient, après une transplantation cœur-poumon. Il est donc recommandé de surveiller les taux d'exposition à l'AMP et d'ajuster les doses de Mofétilmycophénolate pour injection USP en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

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

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

Posologie recommandée

Adultes

Transplantation rénale

On recommande une dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), administrée par voie intraveineuse (durant 2 heures), chez les transplantés rénaux. Bien qu'une dose de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g) ait été utilisée au cours des essais cliniques et se soit révélée sûre et efficace, elle ne s'est pas avérée plus efficace chez les transplantés rénaux. Dans ces essais, les patients recevant 2 g par jour de mofétilmycophénolate ont eu un meilleur profil d'innocuité global que les patients recevant 3 g par jour de mofétilmycophénolate.

Transplantation cardiaque

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

Transplantation hépatique

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

***Enfants (2 à 18 ans)**

Chez les transplantés rénaux, la dose recommandée de suspension orale de mofétilmycophénolate est de 600 mg/m² de surface corporelle deux fois par jour (sans dépasser la dose quotidienne de 2 g).

Les patients dont la surface corporelle se situe entre 1,25 et 1,5 m² peuvent être traités avec des gélules de mofétilmycophénolate à la dose de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Les patients dont la surface corporelle dépasse 1,5 m² peuvent être traités avec des gélules ou des comprimés de mofétilmycophénolate à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

***On ne dispose pas de données concernant la perfusion intraveineuse (perfusion i.v.) du mofétilmycophénolate chez les enfants.**

Ajustement posologique

Insuffisance rénale

Chez les transplantés rénaux qui présentent une insuffisance rénale chronique grave (FG < 25 mL/min/1,73 m²) après la période qui suit immédiatement la transplantation, la posologie de mofétilmycophénolate ne doit pas dépasser 1 g deux fois par jour. Ces patients doivent aussi être surveillés attentivement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

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

Si une neutropénie (NAN < 1,3 x 10^3/μL) survient après l'administration de mofétilmycophénolate, il convient de réduire la posologie ou d'interrompre le traitement, d'effectuer les épreuves diagnostiques appropriées et de prendre les mesures correctrices qui s'imposent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Surveillance et épreuves de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES).

Retard de fonctionnement du greffon rénal après la transplantation

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces sujets, mais ils doivent être observés attentivement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Administration

Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être reconstitué et dilué à une concentration de 6 mg/mL à l'aide d'une solution de dextrose à 5 % USP injectable (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution, Préparation de la solution pour perfusion). Mofétilmycophénolate pour injection USP n'est pas compatible avec les autres solutions pour perfusion intraveineuse.

Après la reconstitution, la solution de Mofétilmycophénolate pour injection USP doit être perfusée lentement durant une période d'au moins 2 heures, soit par une veine périphérique, soit par une veine centrale.

Reconstitution

Préparation de la solution pour perfusion (6 mg/mL)

Comme Mofétilmycophénolate pour injection USP ne contient pas d'agent de conservation antibactérien, la reconstitution et la dilution du produit nécessitent des conditions aseptiques.

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

Étape 1

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

Étape 2

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

Si la solution pour perfusion n'est pas préparée immédiatement avant l'administration, le délai maximal avant d'instaurer la perfusion de la solution est de 4 heures après sa reconstitution et sa dilution. Garder les solutions reconstituées et les solutions pour perfusion rediluées entre 15 °C et 30 °C.

Ne pas administrer Mofétilmycophénolate pour injection USP dans le même cathéter de perfusion que des solutés ou d'autres médicaments intraveineux, ni le mélanger avec de tels produits.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge de tout cas de surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

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

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

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

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

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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

DIRECTIVES PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION

Manipuler et préparer les solutions de Mofétilmycophénolate pour injection USP avec soin. Éviter tout contact de la solution avec la peau. En cas de contact avec la peau, laver à fond la surface exposée avec de l'eau et du savon; en cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau claire. En cas de renversement accidentel de la poudre, nettoyer à l'aide d'un essuie-tout humide. Il est recommandé de porter des gants jetables pendant la reconstitution du produit et le nettoyage de la table après la reconstitution.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

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

Présentation :

Mofétilmycophénolate pour injection USP est présenté dans une fiole stérile de 20 mL, fermée par un bouchon en caoutchouc exempt de latex, contenant l'équivalent de 500 mg de mofétilmycophénolate (sous forme de chlorhydrate de mofétilmycophénolate) en boîtes de 4 fioles. Chaque fiole est à usage unique.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Date de révision : Le 8 août 2018

Questions ou problèmes : 1-800-881-3550 LEA-020122-00
SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4 • www.sterimaxinc.com IIDG000.01