

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 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.

CellCept gélules : oblongues, bleu/marron, portant en noir la mention "CellCept 250" sur la coiffe de la gélule et le nom « Roche » sur le corps de la gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

La mise en œuvre et le suivi du traitement par CellCept 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 CellCept 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/m² administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). CellCept gélules doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est d'au moins 1,25 m². Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m², la posologie de CellCept gélules est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m², la posologie de CellCept 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 de 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 CellCept 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

CellCept pour perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais du CellCept 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 mL/min/1,73 m²), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de CellCept 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, 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 dose ou une interruption du traitement n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de CellCept 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 CellCept afin d'éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre

contenue dans les gélules de CellCept 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

Cellcept est contre-indiqué:

- chez les 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 CellCept ont été observées (voir rubrique 4.8).
- 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 à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).
- chez la femme allaitante (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 CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons 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 Cellcept, 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par Cellcept, 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept 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 CellCept, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à CellCept lui-même, aux médications concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par CellCept, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours du deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel le mycophénolate mofétil induit une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par CellCept. Toute modification du traitement par CellCept 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 CellCept doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression.

Les patients doivent être avertis que pendant le traitement par CellCept, 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 lignes directrices nationales concernant la vaccination antigrippale.

Appareil digestif

Le traitement par CellCept a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation. CellCept doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

CellCept est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) tels 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 tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments des autres classes thérapeutiques 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 de CellCept (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 CellCept 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 également 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 cytomégalovirus 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, CellCept 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 CellCept. 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 CellCept; 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 éducationnel, 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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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 (le glucuronide phénolique du MPA) ont été minimales (MPAG 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 et que cela entraîne une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Une diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique (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 CellCept. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par CellCept prenant des IPP par rapport aux patients traités par CellCept 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 CellCept 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 de CellCept 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 de cholestyramine trois fois par jour pendant 4 jours a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité de CellCept 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 CellCept et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de CellCept et sirolimus ou belatacept (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 β -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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept.

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 CellCept.

Isavuconazole

Une augmentation de l'ASC_{0-∞} de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de CellCept 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 peroxyssomes), 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 CellCept 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 oral et de ganciclovir par voie I.V., et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de CellCept (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 CellCept n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par CellCept 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 CellCept (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de CellCept 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 CellCept 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'ASC₀₋₁₂ du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de CellCept et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer CellCept 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 CellCept avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant CellCept et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif de CellCept, 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 CellCept (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez ces patients recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par CellCept (voir également 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 Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Cellcept 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 Cellcept, il est recommandé que les femmes en âge de procréer disposent de deux tests de grossesse sanguin ou urinaire négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième test devra être réalisé

8 à 10 jours plus tard. Des tests de grossesse 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 à CellCept 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), atresie 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 atresie 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.

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

Hommes

Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par mycophénolate mofétil.

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

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

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. CellCept est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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 principales réactions indésirables liées à l'administration de CellCept en association à la ciclosporine et aux 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 CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant CellCept (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 CellCept (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 et hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéomuqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %.

Population pédiatrique

Dans une étude clinique conduite chez 92 patients âgés de 2 à 18 ans ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de CellCept 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 (≥ 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés traités par CellCept 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 gastrointestinale ou d'œdème pulmonaire.

Autres réactions indésirables

Les réactions indésirables probablement ou possiblement liées à CellCept rapportées chez $\geq 1/10$ et chez $\geq 1/100$ à $< 1/10$ des patients traités par CellCept au cours des études cliniques contrôlées chez les transplantés rénaux (2 g par jour) cardiaques et hépatiques sont résumées dans le tableau suivant :

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

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

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
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

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
Affections vasculaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	-
	Fréquent	Epanchement pleural, dyspnée, toux.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées.
	Fréquent	Hémorragie digestive, péritonite, ileus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodéal, gastrite, oesophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, eructation.
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	Oedème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Très fréquent	-
	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 CellCept oral par jour; en ce qui concerne la transplantation cardiaque 289 patients ont reçu 3 g de CellCept oral par jour et en transplantation hépatique 277 patients ont été traités par 2 g par jour de CellCept en perfusion avec un relais de 3 g par jour de CellCept par voie orale.

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

Les réactions indésirables observées avec CellCept depuis sa commercialisation sont comparables à celles observées lors des études contrôlées en greffe rénale, cardiaque ou hépatique.

Les autres réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation sont décrites ci-après avec leurs fréquences rapportées entre parenthèse 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 mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment 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 Cellcept.

Des agranulocytoses ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et des neutropénies ont été rapportées ; par conséquent une surveillance régulière des patients prenant CellCept 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 CellCept.

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par CellCept. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « *left shift* ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par CellCept.

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 Cellcept 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchiectasie ont également été rapportés chez des enfants et des adultes (fréquence inconnue).

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs (fréquence inconnue).

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 de ces cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des événements indésirables ont été rapportés, les événements 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 CellCept 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 MPAG. 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs ; code ATC : L04AA06

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthyle du MPA. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, 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 de CellCept, 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 entéro-hépatique.

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*, 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'AUC du MPA (voir section 4.9).

L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs) 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/1,73 m²) 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_(0-12h) moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'ASC_(0-12h) 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 CellCept.

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 d'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/m² 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 CellCept 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 CellCept chez le sujet âgé (>65 ans) n'ont pas totalement été évalués.

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec CellCept administré à la posologie de 1g 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 de CellCept 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 CellCept (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

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_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités par CellCept à la dose de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités par CellCept 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 tératogenèse 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 (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (comprenant 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 ces doses 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).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 Février 1996

Date du dernier renouvellement : 13 Mars 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient l'équivalent de 500 mg de mycophénolate mofétil (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué puis dilué avec une solution de glucose à 5 % pour perfusion, avant administration au patient (voir rubrique 6.6).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale ou hépatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

ATTENTION : LA SOLUTION POUR PERFUSION DE CELLCEPT NE DOIT JAMAIS ÊTRE ADMINISTRÉE PAR INJECTION INTRAVEINEUSE RAPIDE OU BOLUS INTRAVEINEUX.

Posologie

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion est une forme alternative aux formes orales de CellCept (gélules, comprimés et poudre pour suspension buvable) qui peut être administrée pendant 14 jours au maximum. La dose initiale de CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être administrée dans les 24 heures suivant la greffe.

Chez le transplanté rénale

La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Chez le transplanté hépatique

la dose recommandée de CellCept pour perfusion chez le transplanté hépatique est de 1 g administré 2 fois par jour (dose quotidienne de 2 g). CellCept pour perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais du CellCept par voie orale dès qu'il peut être toléré. La posologie recommandée de CellCept par voie orale chez les transplantés hépatiques est de 1,5 g administré deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Utilisation chez les populations particulières

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de CellCept pour perfusion utilisé en pédiatrie n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les transplantés rénaux en pédiatrie. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les transplantés hépatiques en pédiatrie.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les doses recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux 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 ml/min/1,73 m²), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de CellCept 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, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les transplantés hépatiques atteints d'une insuffisance rénale chronique sévère.

Insuffisance hépatique sévère

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les transplantés rénaux 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 dose ou une interruption du traitement n'est pas requise. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

Mode d'administration

Après la reconstitution à une concentration de 6 mg/ml, CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être administré par perfusion intraveineuse lente de 2 heures dans une veine périphérique ou centrale (voir rubrique 6.6.).

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, éviter le contact direct de la poudre ou des solutions reconstituées de CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion avec la peau ou les muqueuses. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Cellcept est contre-indiqué:

- chez les 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 CellCept ont été observées (voir rubrique 4.8).
- 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 à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).
- chez la femme allaitante (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 CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons 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 Cellcept, 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par Cellcept, 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept 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 CellCept, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à CellCept lui-même, aux médications concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par CellCept, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours du deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première

année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel le mycophénolate mofétil induit une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par CellCept. Toute modification du traitement par CellCept 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 CellCept doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression.

Les patients doivent être avertis que pendant le traitement par CellCept, 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 lignes directrices nationales concernant la vaccination antigrippale.

Appareil digestif

Le traitement par CellCept a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastrointestinale, d'hémorragie ou de perforation. CellCept doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

CellCept est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase), il doit donc être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) tels 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 tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments des autres classes thérapeutiques 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 de CellCept (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 CellCept 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 également 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 cytomégalovirus 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, CellCept 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 CellCept. 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 CellCept; 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 éducationnel, 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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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 (le glucuronide phénolique du MPA) ont été minimales (MPAG 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 et que cela entraîne une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

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 de CellCept 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 de cholestyramine trois fois par jour pendant 4 jours a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité de CellCept 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 CellCept et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de CellCept et sirolimus ou belatacept (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 β -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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept.

Triméthoprime/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 CellCept.

Isavuconazole

Une augmentation de l'ASC_{0-∞} de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de CellCept 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 péroxysomes), 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 CellCept 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 oral et de ganciclovir par voie I.V., et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de CellCept (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 CellCept n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par CellCept 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 CellCept (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de CellCept 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 CellCept 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'ASC₀₋₁₂ du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de CellCept et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer CellCept 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 CellCept avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques, recevant CellCept et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif de CellCept, 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 CellCept (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez des ces patients recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par CellCept (voir également 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 Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Cellcept 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 Cellcept, il est recommandé que les femmes en âge de procréer disposent de deux tests de grossesse sanguin ou urinaire négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième test devra être réalisé 8 à 10 jours plus tard. Des tests de grossesse 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 à CellCept 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.

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

Hommes

Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par mycophénolate mofétil.

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

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

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. CellCept est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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 principales réactions indésirables liées à l'administration de CellCept en association à la ciclosporine et aux corticoïdes sont : diarrhée, leucopénie, infections généralisées et vomissements. En outre, il apparaît que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4). Le profil de réactions indésirables associé à l'administration de CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion était semblable à celui observé après administration orale.

Tumeurs malignes

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association dont CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant CellCept (2g 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 CellCept (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 et hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéomuqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %.

Patients âgés

Les patients âgés (≥ 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés traités par CellCept 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 gastrointestinale ou d'œdème pulmonaire.

Autres réactions indésirables

Les données suivantes se rapportent à l'expérience de CellCept administré par voie orale chez les transplantés rénaux. Pour les transplantés hépatiques, les données sont basées sur l'expérience obtenue après l'administration de CellCept pour perfusion pendant 14 jours suivie par le traitement oral. Les réactions indésirables probablement ou possiblement liées à CellCept signalées chez au moins $\geq 1/10$ et chez $\geq 1/100$ à $< 1/10$ des patients traités par CellCept au cours d'études cliniques contrôlées chez les transplantés rénaux (2g par jour) et hépatiques sont présentées dans le tableau suivant :

Réactions indésirables probablement ou possiblement liées à CellCept rapportées chez des patients traités par CellCept associé à la ciclosporine et à la corticothérapie lors d'essais cliniques chez les transplantés rénaux et hépatiques

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

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
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, anorexie.
Affections psychiatriques	Très fréquent	-
	Fréquent	Dépression, troubles de la pensée, insomnie.
Affections du système nerveux	Très fréquent	-
	Fréquent	Convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, céphalées, paresthésies
Affections cardiaques	Très fréquent	-
	Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hypotension, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	-
	Fréquent	Epanchement pleural, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées.
	Fréquent	Hémorragie digestive, péritonite, ileus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodénal, gastrite, oesophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	-
	Fréquent	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

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	-
	Fréquent	Oedème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Très fréquent	-
	Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, hypercréatininémie, augmentation de la lactate déshydrogénase, 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 CellCept oral par jour et 277 ont reçu 2 g par jour de CellCept en perfusion avec un relais de 3 g par jour de CellCept par voie orale en transplantation hépatique.

Les réactions indésirables pouvant être attribuées à l'administration par perfusion veineuse périphérique sont la phlébite et la thrombose, ces deux effets étant observés chez 4 % des patients traités par CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

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

Les réactions indésirables observées avec CellCept depuis sa commercialisation sont comparables à celles observées lors des études contrôlées en greffe rénale et hépatique. Les autres réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation sont décrites ci-après avec leurs fréquences rapportées entre parenthèse 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 mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment 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 Cellcept.

Des agranulocytoses ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et des neutropénies ont été rapportées ; par conséquent une surveillance régulière des patients prenant CellCept 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 CellCept.

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par CellCept. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « *left shift* ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par CellCept.

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 Cellcept 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 Cellcept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchiectasie ont également été rapportés chez des enfants et des adultes (fréquence inconnue).

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par Cellcept en association avec d'autres immunosuppresseurs (fréquence inconnue).

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 de ces cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des événements indésirables ont été rapportés, les événements 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 Cellcept 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 MPAG. 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs ; code ATC : L04AA06

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthyle du MPA. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, 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

Distribution

Après administration intraveineuse, le mycophénolate mofétil est rapidement et totalement transformé en son métabolite actif, le MPA. Aux concentrations cliniquement efficaces, l'acide mycophénolique est lié à 97 % à l'albumine plasmatique. Le taux en pro-drogue, mycophénolate mofétil, peut être mesuré dans le

sang au cours de la perfusion; cependant après administration orale, ce taux est inférieur au seuil de détection (0,4 µg/ml).

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'aire sous la courbe (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 entéro-hépatique.

Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo*, 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'AUC du MPA (voir section 4.9). L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs) 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).

Équivalence avec la forme orale

Les valeurs de l'ASC du MPA obtenues après administration de 1 g deux fois par jour de CellCept par voie I.V. chez les transplantés rénaux dans la phase immédiate post-transplantation sont comparables à celles observées après administration par voie orale de 1 g de CellCept deux fois par jour. Chez les transplantés hépatiques, après administration de 1 g de CellCept pour perfusion suivi de 1,5 g de CellCept par voie orale 2 fois par jour, l'ASC du MPA est similaire à celle observée chez les transplantés rénaux après administration de 1 g de CellCept deux fois par jour.

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/1,73m²) 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 sur les transplantés hépatiques atteints 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_(0-12h) moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'ASC_(0-12h) 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 CellCept.

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 d'affection. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

Sujets âgés

Les paramètres pharmacocinétiques de CellCept chez le sujet âgé (>65 ans) n'ont pas été totalement évalués.

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec CellCept administré à la posologie de 1g 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 de CellCept 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 CellCept (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

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_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités par CellCept à la dose de 2 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 les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 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. 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 tératogenèse 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 (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (comprenant 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 l'homme à la dose recommandée de 2 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 l'homme 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 de 2g par jour. Des effets rénaux et digestifs correspondant à une déshydratation ont aussi été observés chez le singe à la dose la plus forte (taux sanguins supérieurs ou équivalents 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Polysorbate 80
acide citrique
acide chlorhydrique
chlorure de sodium.

6.2 Incompatibilités

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangé dans le cathéter ou administré en même temps, par voie intraveineuse, qu'un autre médicament ou qu'un mélange supplémenté pour perfusion.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre pour solution à diluer pour perfusion : 3 ans

Solution reconstituée et solution à diluer pour perfusion : si la solution pour perfusion n'est pas préparée immédiatement avant l'administration, celle-ci ne doit pas débiter plus de 3 heures après la reconstitution et la dilution du médicament.

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre pour solution à diluer pour perfusion : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Solution reconstituée et solution pour perfusion : A conserver entre 15°C et 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL en verre de type I incolore avec un bouchon de caoutchouc butyl et une pellicule d'aluminium avec une capsule de plastique amovible. CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion est disponible en boîte de 4 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion ne contient pas de conservateur antibactérien ; c'est pourquoi, la reconstitution et la dilution de la solution doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie.

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être préparé en deux étapes : la première est la reconstitution de la solution avec une solution de glucose à 5 % pour perfusion ; la seconde est la dilution avec une solution de glucose à 5 % pour perfusion. Une description détaillée du mode de préparation figure ci-dessous :

Etape 1 :

- a. Deux flacons de CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doivent être utilisés pour préparer chaque dose de 1 g. Reconstituer le contenu de chaque flacon en injectant 14 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion intraveineuse.
- b. Agiter doucement le flacon pour dissoudre le médicament afin d'obtenir une solution légèrement jaune.
- c. Vérifier que la solution obtenue ne présente pas de particules en suspension ou de décoloration avant dilution ultérieure. Eliminer le flacon si des particules ou une décoloration sont observées.

Etape 2 :

- a. Pour préparer une dose de 1 g, diluer ensuite la solution reconstituée de deux flacons (environ 2 x 15 mL) dans 140 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion intraveineuse. La concentration finale de la solution est de 6 mg/mL de mycophénolate mofétil.
- b. Vérifier l'absence de particules ou de décoloration dans la solution pour perfusion. Eliminer cette solution si elle présente des particules ou une décoloration.

Si la solution pour perfusion n'est pas préparée immédiatement avant l'administration, celle-ci ne doit pas débiter plus de 3 heures après la reconstitution et la dilution du médicament. Conserver les solutions entre 15°C et 30°C.

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/005 CellCept (4 flacons)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 Février 1996

Date du dernier renouvellement : 13 Mars 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 35 g de mycophénolate mofétil dans 110 g de poudre pour suspension buvable. 5 mL de la suspension reconstituée contiennent 1 g de mycophénolate mofétil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

La mise en œuvre et le suivi du traitement par CellCept 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 CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable 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), soit 5 mL de suspension buvable 2 fois par jour.

Population pédiatrique âgée de 2 à 18 ans

La dose recommandée de CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable est de 600 mg/m² administrée deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g/10 mL de suspension buvable par jour). 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 de 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 CellCept 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

CellCept pour perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais du CellCept 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 ml/min/1,73 m²), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de CellCept 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, 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 dose ou une interruption du traitement n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de CellCept 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

Note

Si nécessaire, CellCept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable peut être administré par un tube nasogastrique d'un diamètre minimum de 8 French (diamètre intérieur minimum 1,7 mm).

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, éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses ainsi que le contact direct de la suspension reconstituée avec la peau. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Cellcept est contre-indiqué:

- chez les 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 CellCept ont été observées (voir rubrique 4.8).
- 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 à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).
- chez la femme allaitante (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 CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons 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 Cellcept, 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 et 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par Cellcept, 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept 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 CellCept, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à CellCept lui-même, aux médicaments concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par CellCept, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel le mycophénolate mofétil induit une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par CellCept. Toute modification du traitement par CellCept 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 CellCept doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression.

Les patients doivent être avertis que pendant le traitement par CellCept, 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 lignes directrices nationales concernant la vaccination antigrippale.

Appareil digestif

Le traitement par CellCept entraîne une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastrointestinale, d'hémorragie ou de perforation. CellCept doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

CellCept est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) tels 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 tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments des autres classes thérapeutiques 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 de CellCept (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 CellCept en même temps que l'azathioprine, car une telle association n'a pas été étudiée.

CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable contient de l'aspartame. De ce fait, il convient de prendre des précautions si CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable est administré à des patients atteints de phénylcétonurie (voir rubrique 6.1).

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

Ce médicament contient du sorbitol. Les patients présentant des risques héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas utiliser ce médicament.

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 cytomégalovirus 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, CellCept 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 CellCept. 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 CellCept; 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 éducationnel, 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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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 (le glucuronide phénolique du MPA) ont été minimales (MPAG 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 et que cela entraîne une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Une diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique (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 CellCept. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par CellCept prenant des IPP par rapport aux patients traités par CellCept 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 CellCept 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 de CellCept 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 de cholestyramine trois fois par jour pendant 4 jours a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité de CellCept 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 CellCept et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de CellCept et sirolimus ou belatacept (voir également rubrique 4.4). Inversement, des modifications de l'exposition au MPA sont attendues lorsque les patients sont traités par un immunosupresseur qui n'interfère pas avec le cycle entéro-hépatique du MPA en remplacement de la ciclosporine.

Les antibiotiques qui éliminent les bactéries productrices de β -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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept.

Triméthoprime/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 CellCept.

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 CellCept 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 péroxysomes), 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 CellCept 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 oral et de ganciclovir par voie I.V., et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de CellCept (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 CellCept n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par CellCept 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 CellCept (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de CellCept 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 CellCept 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'ASC₀₋₁₂ du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de CellCept et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer CellCept 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 CellCept avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant CellCept et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif de CellCept, 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 CellCept (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez ces patients recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par CellCept (voir également 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 Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Cellcept 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 débuter un traitement par Cellcept, les femmes en âge de procréer doivent disposer de deux tests de grossesse sanguin ou urinaire négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débuter 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 à CellCept 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.

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

Hommes

Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par mycophénolate mofétil.

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

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

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. CellCept est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Au vu des propriétés pharmacodynamiques ainsi que des effets indésirables rapportés, il est peu probable que la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines soit affectée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants concernent les réactions inattendues observées lors des essais cliniques :

Les principales réactions indésirables liées à l'administration de CellCept 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 CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant CellCept (2g 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 CellCept (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 cutané-muqueuses, 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/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de CellCept 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 (≥ 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés traités par CellCept 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 gastrointestinale ou d'œdème pulmonaire.

Autres réactions indésirables

Les réactions indésirables probablement ou possiblement liées à CellCept rapportées chez ≥ 1/10 et chez ≥1/100 à <1/10 des patients traités par CellCept au cours des études cliniques contrôlées chez les transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques et hépatiques sont résumées dans le tableau suivant :

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

Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence, utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
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

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
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	Epanchement pleural, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées
	Fréquent	Hémorragie digestive, péritonite, ileus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodénal, gastrite, oesophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, eructation
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	Oedème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Très fréquent	-
	Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, hypercréatinémie, 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 CellCept oral par jour; en ce qui concerne la transplantation cardiaque 289 patients ont reçu 3 g de CellCept oral par jour et en transplantation hépatique 277 patients ont été traités par 2 g par jour de CellCept en perfusion avec un relais de 3 g par jour de CellCept par voie orale.

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

Les réactions indésirables observées avec CellCept depuis sa commercialisation sont comparables à celles observées lors des études contrôlées en greffe rénale, cardiaque ou hépatique. Les autres réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation sont décrites ci-après avec leurs fréquences rapportées entre parenthèse si elles sont connues.

Appareil digestif

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

Infections

Infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment 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 Cellcept.

Des agranulocytoses ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et des neutropénies ont été rapportées ; par conséquent une surveillance régulière des patients prenant CellCept 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 CellCept.

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par CellCept. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « *left shift* ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par CellCept.

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 Cellcept 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchiectasie ont également été rapportés chez des enfants et des adultes (fréquence inconnue).

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs (fréquence inconnue).

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 de ces cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des événements indésirables ont été rapportés, les événements 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 CellCept 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 MPAG. 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs ; code ATC : L04AA06

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthyle du MPA. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides 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 de CellCept, 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 entéro-hépatique.

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*, 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'AUC du MPA (voir section 4.9). L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs) 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 des doses uniques (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/1,73m²) 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_(0-12h) moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'ASC_(0-12h) 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 CellCept.

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 d'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 (agés de 2 à 18 ans) transplantés rénaux ayant reçu par voie orale 600 mg/m² 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 CellCept 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 CellCept chez le sujet âgé (>65 ans) n'ont pas totalement été évalués.

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec CellCept administré à la posologie de 1g 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 de CellCept 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 CellCept (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

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_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les transplantés rénaux traités par CellCept à la dose recommandée en clinique de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités par CellCept à la dose recommandée en clinique 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 les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois celle enregistrée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g. 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 tératogenèse 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 (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (comprenant 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 ces doses 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 les principaux organes atteints. Ces effets sont apparus pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez les transplantés rénaux après administration de 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 mêmes inférieurs à ceux obtenus chez l'homme après administration de 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable

sorbitol

silice colloïdale anhydre

citrate de sodium

lécithine de soja

arômes de fruits mélangés

gomme de xanthane

aspartame* (E 951)

parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)

acide citrique anhydre

*contient de la phénylalanine en quantité correspondant à 2,78 mg/5 mL de suspension.

6.2 Incompatibilités

CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

La poudre pour suspension buvable a une durée de conservation de 2 ans.

La suspension reconstituée a une durée de conservation de 2 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

La poudre pour suspension buvable et la suspension reconstituée doivent être conservées à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque flacon contient 35 g de mycophénolate mofétil dans 110 g de poudre pour suspension orale.

Après reconstitution, le volume de la suspension est de 175 mL, correspondant à un volume utile de 160-165 mL.

5 mL de suspension reconstituée contient 1 g de mycophénolate mofétil.

Un bouchon adaptateur et 2 seringues pour administration orale sont fournis.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est recommandé que CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable soit reconstitué par un pharmacien avant d'être délivré à un patient. Le port de gants jetables est recommandé pendant la reconstitution et lors du nettoyage de la surface extérieure du flacon/bouchon et de la table après reconstitution.

Préparation de la suspension

1. Agiter le flacon fermé à plusieurs reprises afin de fluidifier la poudre.
2. Verser 94 mL d'eau purifiée dans un verre gradué.
3. Ajouter environ la moitié du volume total d'eau purifiée dans le flacon et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
4. Ajouter le reste de l'eau et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
5. Retirer le bouchon de sécurité enfant avant d'introduire le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon.
6. Refermer soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Ceci permettra le positionnement adéquat du bouchon adaptateur dans le flacon et assurera la sécurité du bouchon vis-à-vis des enfants.
7. Indiquer la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 2 mois).

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/006 CellCept (1 flacon de 110 g)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 Février 1996
Date du dernier renouvellement : 13 Mars 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 500 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

CellCept comprimés : comprimés baguettes de couleur lavande, portant la gravure "CellCept 500" sur une face et le nom « ROCHE » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

La mise en œuvre et le suivi du traitement par CellCept 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 CellCept 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/m² administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). CellCept comprimés doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m² à la dose 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 de 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 CellCept 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

CellCept pour perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais du CellCept 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 de CellCept 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, 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 dose ou une interruption du traitement n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de CellCept 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 écraser les comprimés de CellCept.

4.3 Contre-indications

Cellcept est contre-indiqué:

- chez les 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 CellCept ont été observées (voir rubrique 4.8).
- 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 à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
- pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).
- chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Néoplasie

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons 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 Cellcept, 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 et 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept par un autre immunosuppresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par Cellcept, 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept 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 CellCept, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à CellCept lui-même, aux médicaments concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par CellCept, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Le mécanisme par lequel le mycophénolate mofétil induit une érythroblastopénie n'est pas connu. L'érythroblastopénie peut se résoudre après diminution de la posologie ou arrêt du traitement par CellCept. Toute modification du traitement par CellCept 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 CellCept doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression.

Les patients doivent être avertis que pendant le traitement par CellCept, 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 lignes directrices nationales concernant la vaccination antigrippale.

Appareil digestif

Le traitement par CellCept a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastrointestinale, d'hémorragie ou de perforation. CellCept doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

CellCept est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) tels 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 tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments des autres classes thérapeutiques 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 de CellCept (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 CellCept 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 également 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 cytomégalovirus 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, CellCept 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 CellCept. 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 CellCept; 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 éducationnel, 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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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 (le glucuronide phénolique du MPA) ont été minimales (MPAG 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 et que cela entraîne une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Une diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique (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 CellCept. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par CellCept prenant des IPP par rapport aux patients traités par CellCept 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 CellCept 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 de CellCept 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 de cholestyramine trois fois par jour pendant 4 jours a entraîné une diminution de 40 % de l'ASC du MPA (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité de CellCept 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 CellCept et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de CellCept et sirolimus ou belatacept (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 β -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 CellCept 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 CellCept 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 CellCept.

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 CellCept.

Isavuconazole

Une augmentation de l'ASC_{0-∞} de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de CellCept 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 péroxysomes), 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 CellCept 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 oral et de ganciclovir par voie I.V., et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de CellCept (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 CellCept n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par CellCept 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 CellCept (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de CellCept 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 CellCept 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'ASC₀₋₁₂ du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de CellCept et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer CellCept 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 CellCept avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant CellCept et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif de CellCept, 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 CellCept (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez ces patients recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par CellCept (voir également 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 ont été réalisées uniquement 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 Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Cellcept 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 Cellcept, il est recommandé que les femmes en âge de procréer disposent de deux tests de grossesse sanguin ou urinaire négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième test devra être réalisé 8 à 10 jours plus tard. Des tests de grossesse 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 à CellCept 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.

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

Hommes

Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par mycophénolate mofétil.

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

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

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. CellCept est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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 principales réactions indésirables liées à l'administration de CellCept 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 CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant CellCept (2g 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 CellCept (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/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de CellCept 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 (≥ 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés, traités par CellCept 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 réactions indésirables

Les réactions indésirables probablement ou possiblement liées à CellCept rapportées chez $\geq 1/10$ et chez $\geq 1/100$ à $< 1/10$ des patients traités par CellCept au cours des études cliniques contrôlées chez les transplantés rénaux (2 g par jour) cardiaques et hépatiques sont résumées dans le tableau suivant :

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

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

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
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	Epanchement pleural, dyspnée, toux

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées
	Fréquent	Hémorragie digestive, péritonite, ileus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodénal, gastrite, oesophagite, 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	Oedème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Très fréquent	-
	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 CellCept oral par jour; en ce qui concerne la transplantation cardiaque 289 patients ont reçu 3 g de CellCept oral par jour et en transplantation hépatique 277 patients ont été traités par 2 g par jour de CellCept en perfusion avec un relais de 3 g par jour de CellCept par voie orale.

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

Les réactions indésirables observées avec CellCept depuis sa commercialisation sont comparables à celles observées lors des études contrôlées en greffe rénale, cardiaque ou hépatique. Les autres réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation sont décrites ci-après avec leurs fréquences rapportées entre parenthèse 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 mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment 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 Cellcept.

Des agranulocytoses ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et des neutropénies ont été rapportées ; par conséquent une surveillance régulière des patients prenant CellCept 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 CellCept.

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Des cas isolés de morphologie anormale des neutrophiles, dont l'anomalie acquise de Pelger-Huet, ont été observés chez des patients traités par CellCept. Ces changements ne sont pas associés à une altération de la fonction des neutrophiles. Ces changements suggèrent un retard dans la maturation des neutrophiles (ou « *left shift* ») lors des analyses hématologiques, ce qui peut être interprété de façon erronée comme un signe d'infection chez les patients immunodéprimés tels que ceux traités par CellCept.

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 Cellcept 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 CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Des cas de bronchiectasie ont également été rapportés chez des enfants et des adultes (fréquence inconnue).

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs (fréquence inconnue).

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 de ces cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des événements indésirables ont été rapportés, les événements 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 CellCept 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 MPAG. 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs ; code ATC : L04AA06

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthylque du 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 de CellCept, 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 entéro-hépatique.

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*, MPAG est reconverti en MPA libre via le cycle entéro-hépatique. Un acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire est également formé. 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'AUC du MPA (voir section 4.9).

L'élimination du MPA dépend de plusieurs transporteurs. Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs) 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 $< 25 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) 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_(0-12h) moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'ASC_(0-12h) 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 CellCept.

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 d'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 (âgés de 2 à 18 ans) transplantés rénaux ayant reçu par voie orale $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 CellCept 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 CellCept chez le sujet âgé (>65 ans) n'ont pas totalement été évalués.

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec CellCept administré à la posologie de 1g 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 de CellCept sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progesterone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée lors de l'administration simultanée de CellCept (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

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_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités par CellCept à la dose de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités par CellCept 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 tératogenèse 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 (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (comprenant 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 ces doses 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 de 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).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 Février 1996

Date du dernier renouvellement : 13 Mars 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

- CellCept 500 mg poudre à diluer pour perfusion
- CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable :

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

- CellCept 250 mg gélules
- CellCept 500 mg comprimés pelliculés :

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- Plan de gestion du risque

Non applicable

- Mesures supplémentaires de minimisation des risques

Avant l'utilisation de Cellcept dans chaque État membre (EM), le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir, avec l'Autorité nationale compétente, du contenu et du format du matériel éducationnel et d'un questionnaire de suivi de grossesse, incluant les moyens de communication, les modalités de diffusion et tous autres aspects du programme.

Le matériel éducationnel vise à s'assurer que les professionnels de santé et les patients soient informés de la tératogénicité et de la mutagénicité de Cellept, de la nécessité d'effectuer des tests de grossesse avant de commencer le traitement par Cellcept, des exigences sur la contraception pour les patients aussi bien de sexe féminin que de sexe masculin et de la conduite à tenir en cas de grossesse au cours du traitement par Cellcept.

Le titulaire de l'AMM veillera à ce que, dans chaque État Membre dans lequel Cellcept est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire et de délivrer Cellcept et tous les patients traités par Cellcept, reçoivent le matériel éducationnel suivant :

- Matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé
- Pack d'information destiné aux patients

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé devra contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Un Guide d'information pour les professionnels de santé

Le pack d'information destiné aux patients devra contenir :

- La Notice
- Un Guide d'information pour les patients

Deux guides distincts doivent être fournis pour les professionnels de santé et les patients. Pour les patients, le texte devra être séparé pour les hommes et pour les femmes.

Le matériel éducationnel devra être mis en place au cours des quatre mois suivant la fin de cette procédure et contiendra les éléments clés suivants :

- Une introduction avec mise en avant des points suivants :
 - L'exposition du fœtus au cours de la grossesse doit être évitée,
 - Les mesures mises en place afin de minimiser les risques de malformations congénitales et d'avortements spontanés associés au mycophénolate mofétil,
 - L'importance mais la non-exhaustivité de ce guide en terme d'information sur le mycophénolate mofétil, nécessitant parallèlement une lecture attentive du RCP (professionnels de santé) et de la notice (patients) fournis avec le produit.

- Des informations générales sur la tératogénicité et la mutagénicité du mycophénolate mofétil chez l'Homme :

Dans cette section, figureront des informations générales importantes concernant la tératogénicité et la mutagénicité du mycophénolate mofétil. La nature et l'importance du risque seront décrits, conformément aux informations fournies dans le RCP. Les informations figurant dans cette section permettront de bien comprendre le risque et expliqueront la nécessité de la mise en place des mesures de prévention de la grossesse. Les guides devront également mentionner que les patients ne doivent pas donner ce médicament à d'autres personnes.

- Des recommandations aux patients :

Cette section insistera sur l'importance d'un dialogue informatif, approfondi et continu, entre la patiente et le professionnel de santé, sur les risques liés au mycophénolate mofétil en cas de grossesse et sur les stratégies de minimisation des risques existantes, incluant l'utilisation d'alternatives thérapeutiques, le cas échéant. La nécessité de la planification d'une grossesse devra être soulignée.

- La nécessité d'éviter une exposition fœtale avec :

- Une explication sur la nécessité de la contraception chez les patientes en âge de procréer et chez les hommes sexuellement actifs (y compris les hommes vasectomisés)
- Une information sur la contraception avant, pendant et après l'arrêt du traitement par le mycophénolate mofétil, avec un focus clair sur la durée de poursuite de la contraception après l'arrêt du traitement.

De plus, le texte relatif aux femmes expliquera les exigences en matière de tests de grossesse avant et pendant le traitement par le mycophénolate mofétil, y compris la nécessité d'obtenir deux tests de grossesse négatifs avant l'initiation du traitement et l'importance du moment de réalisation de ces tests. La nécessité de réaliser des tests de grossesse ultérieurs au cours du traitement sera également décrite.

- Des recommandations sur les dons de sang et les dons de sperme :
Les patients ne doivent pas faire de don de sang au cours du traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate. Par ailleurs, 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.
- Des recommandations sur la conduite à tenir en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant ou peu de temps après le traitement par le mycophénolate mofétil :
Les patientes seront informées qu'elles ne doivent pas arrêter le traitement par le mycophénolate mofétil mais doivent contacter immédiatement leur médecin. Il sera expliqué que la conduite à tenir, basée sur une évaluation du rapport bénéfice-risque individuel, sera déterminée au cas par cas après discussion entre le médecin traitant et la patiente.

De plus, un questionnaire de suivi de grossesse, doit être mis en place, en accord avec l'Autorité nationale compétente, au cours des quatre mois suivant la fin de cette procédure et doit recueillir les détails sur l'exposition pendant la grossesse, incluant le moment de l'exposition au cours de la grossesse, la durée de l'exposition avant et pendant la grossesse, la dose administrée, les traitements concomitants, les risques tératogènes connus et une information détaillée sur les malformations congénitales.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CellCept 250 mg gélules
Mycophénolate mofétil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Les gélules de CellCept doivent être manipulées avec précaution
N'ouvrez pas ou n'écrasez pas les gélules, ne respirez pas la poudre contenue dans la gélule, évitez tout contact de votre peau avec la poudre

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/001

13. NUMERO DULOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cellcept 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CellCept 250 mg gélules
Mycophénolate mofétil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

300 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Les gélules de CellCept doivent être manipulées avec précaution
N'ouvrez pas ou n'écrasez pas les gélules, ne respirez pas la poudre contenue dans la gélule, évitez tout contact de votre peau avec la poudre

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cellcept 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Etiquette du blister

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 250 mg gélules
Mycophénolate mofétil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Mycophénolate mofétil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient l'équivalent de 500 mg de mycophénolate mofétil sous forme de chlorhydrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du polysorbate 80, de l'acide citrique, de l'acide chlorhydrique et du chlorure de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour perfusion intraveineuse seulement
Reconstituer et diluer avant utilisation
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Eviter tout contact de la peau avec la solution pour perfusion

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Mycophénolate mofétil

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour perfusion intraveineuse seulement
Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable
Mycophénolate mofétil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

5 ml de suspension contiennent 1 g de mycophénolate mofétil après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également de l'aspartame (E 951) et du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon contient 35 g de mycophénolate mofétil dans 110 g de poudre pour suspension buvable
5 ml de suspension reconstituée contient 1 g de mycophénolate mofétil.
Le volume utile de la suspension reconstituée est de 160 - 165 ml
Un bouchon adaptateur et deux seringues pour administration orale sont fournis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale après reconstitution

Bien agiter le flacon avant usage

Il est recommandé que la suspension soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas respirer la poudre avant la reconstitution, éviter tout contact de la peau avec la poudre
Eviter tout contact de la peau avec la solution reconstituée

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
La suspension reconstituée a une durée de conservation de 2 mois

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

cellcept

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable
Mycophénolate mofétil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

5 ml de suspension contiennent 1 g de mycophénolate mofétil après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E 951 et E 218.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

35 g de mycophénolate mofétil dans 110 g de poudre pour suspension buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Bien agiter avant usage

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas respirer la poudre
Eviter tout contact de la peau

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
Durée de conservation après reconstitution : 2 mois
A utiliser avant

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CellCept 500 mg comprimés pelliculés
Mycophénolate mofétil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

50 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Les comprimés de CellCept pelliculés doivent être manipulés avec précaution
Ne pas écraser les comprimés

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cellcept 500 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CellCept 500 mg comprimés pelliculés
Mycophénolate mofétil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

150 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Les comprimés de CellCept pelliculés doivent être manipulés avec précaution
Ne pas écraser les comprimés

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou matériel à jeter doit être détruit selon la législation locale

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/005/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cellcept 500 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Etiquette du Blister

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 500 mg comprimés
Mycophénolate mofétil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

CellCept 250 mg gélules mycophénolate mofétil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire. Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CellCept et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CellCept
3. Comment prendre CellCept
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CellCept
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE CELLCEPT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Le nom de votre médicament est CellCept 250 mg gélules.

- Dans cette notice, le nom abrégé CellCept est utilisé.

CellCept contient du mycophénolate mofétil.

- Il appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ».

CellCept est utilisé pour prévenir le rejet, par votre organisme

- d'un rein, d'un cœur ou d'un foie qui vous a été greffé.

CellCept est prescrit en même temps que d'autres médicaments :

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CELLCEPT ?

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du fœtus et des fausses couches. Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement et devez suivre les consignes relatives à la contraception que vous a donné votre médecin.

Votre médecin va vous présenter, en particulier, les risques d'effets du mycophénolate sur les bébés à naître et vous donner une information écrite. Lisez attentivement ces informations et suivez les instructions.

Si vous ne comprenez pas complètement ces instructions, demandez à votre médecin de vous les expliquer à nouveau avant de prendre le mycophénolate. Reportez vous également aux informations supplémentaires dans les rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse et allaitement ».

Ne prenez jamais CellCept :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés à la rubrique 6)
- Si vous êtes une femme pouvant être enceinte et que vous n'avez pas fourni de test de grossesse négatif avant votre première prescription, car le mycophénolate entraîne des malformations pour le fœtus ainsi que des fausses couches.
- Si vous êtes enceinte ou désirez être enceinte ou pensez pouvoir être enceinte
- Si vous n'utilisez pas de contraception efficace (voir « Grossesse, contraception et allaitement »)
- Si vous allaitez

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre CellCept.

Avertissements et précautions

Prévenez immédiatement votre médecin avant de prendre CellCept:

- Si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- Si vous avez des ecchymoses («bleus») ou des saignements inexplicables
- Si vous avez déjà eu un problème digestif tel qu'un ulcère à l'estomac
- Si vous désirez être enceinte ou vous êtes enceinte pendant votre traitement par CellCept

Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en immédiatement à votre médecin avant de prendre CellCept.

Les effets du soleil

CellCept réduit vos défenses immunitaires. Par conséquent, le risque de cancer de la peau est augmenté. Vous devez limiter les expositions au soleil et aux rayonnements UV. Pour cela vous devez :

- porter des vêtements qui vous protègent et couvrent votre tête, votre cou, vos bras et vos jambes
- utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Autres médicaments et CellCept

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

En effet, CellCept peut modifier les effets des autres médicaments et certains autres médicaments peuvent modifier les effets de CellCept.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de commencer votre traitement par CellCept si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous:

- azathioprine ou d'autres médicaments qui diminuent fortement votre immunité – médicaments donnés après une greffe d'organe
- cholestyramine – utilisé pour traiter des taux élevés de cholestérol
- rifampicine – antibiotique utilisé pour prévenir et traiter des infections telles que la tuberculose
- antiacides ou inhibiteurs de pompes à protons – utilisés pour des problèmes d'acidité dans l'estomac tels que des brûlures d'estomac
- chélateurs du phosphate - utilisés chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique afin de diminuer l'absorption du phosphate dans leur sang
- antibiotiques – utilisés pour traiter les infections bactériennes
- isavuconazole – utilisé pour traiter les infections fongiques
- telmisartan – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle

Vaccins

Si vous avez besoin d'être vacciné (par un vaccin vivant) au cours de votre traitement par CellCept, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin devra vous indiquer, quel vaccin vous pouvez recevoir.

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par CellCept et pendant au moins 6 semaines après avoir arrêté le traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par CellCept et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

CellCept avec des aliments et des boissons

Prendre des aliments et des boissons n'a aucun effet sur votre traitement par CellCept.

Grossesse, contraception et allaitement

Contraception chez la femme prenant CellCept

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avec CellCept :

- Avant de commencer votre traitement par CellCept
- Pendant la totalité de votre traitement par CellCept
- Durant les 6 semaines qui suivent l'arrêt de votre traitement par CellCept.

Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception la plus adaptée. Cela dépendra de votre cas. Il est préférable d'utiliser deux méthodes de contraception car cela réduira le risque de grossesse accidentelle. **Contactez votre médecin dès que possible, si vous pensez que votre contraception pourrait ne pas avoir été efficace ou si vous avez oublié de prendre votre pilule contraceptive.**

Vous êtes une femme qui ne peut pas être enceinte si vous êtes dans l'un des cas suivants :

- Vous êtes ménopausée, ce qui signifie que vous avez au moins 50 ans et que vos dernières règles remontent à plus de 12 mois (si vos règles se sont arrêtées parce que vous receviez un traitement contre un cancer, il est encore possible que vous deveniez enceinte)
- Vos trompes de Fallope et vos deux ovaires ont été enlevés par chirurgie (salpingo-ovariectomie bilatérale)
- Votre utérus a été enlevé par chirurgie (hystérectomie)
- Vos ovaires ne fonctionnent plus (insuffisance ovarienne prématurée qui a été confirmée par un gynécologue spécialisé)
- Vous êtes née avec l'une des rares anomalies suivantes qui rendent une grossesse impossible : génotype XY, syndrome de Turner ou agénésie utérine.
- Vous êtes une jeune fille ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles.

Contraception chez l'homme prenant CellCept

Les preuves disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations ou de fausse couche si le père a pris du mycophénolate. Cependant, l'existence d'un risque ne peut pas être totalement exclue. Par mesure de précaution, il est conseillé que vous ou votre partenaire féminine utilisiez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt de votre traitement par CellCept.

Si vous désirez avoir un enfant, discutez avec votre médecin des risques potentiels.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitante, ou que vous pensez pouvoir être enceinte ou désirez avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous parlera des risques en cas de grossesse ainsi que des alternatives possibles pour prévenir le rejet de votre organe transplanté si :

- Vous désirez être enceinte.
- Vous avez manqué une période du traitement ou que vous pensez avoir manqué une prise du traitement, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé une méthode de contraception efficace.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec mycophénolate, vous devez informer votre médecin immédiatement. Cependant, continuez à prendre CellCept jusqu'à ce que vous le/la consultiez.

Grossesse

Le mycophénolate provoque une proportion très importante d'avortements spontanés (50%) et de malformations sévères à la naissance (23-27%) chez le bébé à naître. Les malformations à la naissance qui ont été rapportées incluent anomalies des oreilles, des yeux, de la face (lèvre/palais fendu), du développement des doigts, du cœur, de l'œsophage (tube qui connecte la gorge avec l'estomac), des reins et du système nerveux (par exemple spina-bifida (les os de la colonne vertébrale ne sont pas normalement développés)). Votre bébé peut être touché par une ou plusieurs de ces malformations.

Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement et devez suivre les conseils en matière de contraception qui vous ont été donnés par votre médecin. Votre médecin peut vous demander plus d'un test afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de débiter le traitement.

Allaitement

Ne prenez pas CellCept si vous allaitez. En effet, de faibles quantités de CellCept peuvent passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Cellcept n'est pas susceptible d'altérer votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines.

3. COMMENT PRENDRE CELLCEPT ?

Respectez toujours la posologie de CellCept indiquée par votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Combien de gélules de CellCept doit-on prendre ?

La posologie dépend du type de greffe dont vous avez bénéficié. La posologie standard est présentée ci-dessous. Le traitement se poursuivra aussi longtemps qu'il sera nécessaire de vous prévenir du rejet de l'organe greffé.

Greffe de rein

Adultes :

- La première dose est administrée au cours des 3 jours suivant la greffe.
- La dose journalière est de 8 gélules, réparties en 2 prises distinctes (cela équivaut à 2 g de substance active).
- Prenez 4 gélules le matin, et 4 gélules le soir.

Enfants (âgés de 2 à 18 ans)

- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Votre médecin décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle mesurée en mètres carrés ou m²). La dose recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour.

Greffe de cœur

Adultes

- La première dose est administrée dans les 5 jours suivant la greffe.
- La dose journalière est de 12 gélules réparties en 2 prises distinctes (cela équivaut à 3 g de substance active).
- Prenez 6 gélules le matin et 6 gélules le soir.

Enfants

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de CellCept chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de cœur.

Greffe de foie

Adultes

- La première dose orale de CellCept vous sera donnée au moins 4 jours après la transplantation et lorsque vous serez capable d'avaler les médicaments.
- La posologie journalière est de 12 gélules réparties en deux prises distinctes (ce qui équivaut à 3 g de principe actif).
- Prenez 6 gélules le matin et 6 gélules le soir.

Enfants

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de CellCept chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de foie.

Comment prendre les gélules de CellCept ?

Avalez les gélules entières avec un verre d'eau

- Ne les cassez pas, ne les écrasez pas
- Ne prenez pas une gélule ouverte ou fendue.

Evitez tout contact de la poudre provenant d'une gélule cassée avec vos yeux ou avec votre bouche.

- Si cela arrive, rincez abondamment à l'eau courante.

Evitez tout contact de la poudre provenant d'une gélule cassée avec votre peau.

- Si cela arrive, nettoyez soigneusement avec du savon et de l'eau.

Si vous avez pris plus de CellCept que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de CellCept que vous n'auriez dû, consultez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital. Si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, elle devra également consulter immédiatement un médecin ou aller directement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre CellCept

Si vous oubliez de prendre votre médicament à n'importe quel moment, prenez-le dès que vous vous en rappelez. Ensuite, continuez à le prendre comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre CellCept

N'interrompez pas votre traitement par CellCept à moins que le médecin ne vous l'ait demandé. Si vous arrêtez votre traitement, vous pouvez augmenter le risque de rejet de votre organe greffé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, CellCept est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants –vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- Vous avez des ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués
- Vous avez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, avec des difficultés respiratoires – vous avez peut-être une réaction allergique grave au médicament (telle qu'une anaphylaxie, un angio-œdème).

Effets indésirables courants

Parmi les inconvénients les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, l'infection et les vomissements. Votre médecin contrôlera régulièrement vos analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines
- du taux des substances contenues dans votre sang telles que le sucre, les graisses ou le cholestérol.

Les enfants peuvent être plus susceptibles de développer des effets indésirables que les adultes. Cela inclut des diarrhées, des infections, une diminution du nombre de globules blancs et de globules rouges dans le sang.

Défenses contre les infections

CellCept réduit les défenses de votre organisme afin d'empêcher le rejet de votre organe greffé. De ce fait, votre organisme ne sera plus en mesure de lutter tout aussi efficacement que d'habitude contre les infections. Cela signifie que vous pouvez présenter plus d'infections que d'habitude. Cela inclut des infections au niveau du cerveau, de la peau, de la bouche, de l'estomac, de l'intestin, des poumons et du système urinaire.

Lymphome et cancer de la peau

Comme d'autres patients prenant le même type de médicament (immunosuppresseurs), un très petit nombre de malades traités par CellCept ont développé des lymphomes (cancer des cellules du sang et des ganglions lymphoïdes) et des cancers de la peau.

Effets indésirables généraux

Des effets indésirables généraux affectant l'ensemble de l'organisme peuvent survenir. Cela inclut des réactions allergiques graves (telles qu'une anaphylaxie, un angioedème), fièvre, sensation de grande fatigue, troubles du sommeil, douleurs (de l'estomac, de la poitrine, des muscles ou des articulations, douleurs en urinant), maux de tête, syndrome grippal et œdème.

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Problèmes de peau tels que:

- acné, herpès labial, zona, augmentation de la croissance des cellules de la peau, chute des cheveux, rash, prurit (démangeaisons).

Troubles urinaires tels que:

- problèmes rénaux ou besoin urgent d'uriner.

Troubles du système digestif et de la bouche tels que:

- gonflement des gencives et aphtes
- Inflammation du pancréas, du colon ou de l'estomac
- Troubles gastro-intestinaux incluant des saignements, des problèmes de foie
- Constipation, sensation de nausées, indigestion, perte d'appétit, flatulence.

Troubles du système nerveux tels que:

- étourdissements, somnolence ou engourdissement
- tremblements, spasmes musculaires, convulsions
- anxiété ou dépression, troubles de la pensée ou de l'humeur.

Troubles cardiaques et veineux tels que:

- Modification de la pression artérielle, rythme cardiaque inhabituel, dilatation des vaisseaux sanguins.

Troubles pulmonaires tels que:

- pneumonie, bronchite,
- essoufflement, toux, qui peuvent être dus à une bronchiectasie (dilatation anormale des bronches) ou fibrose pulmonaire (lésion cicatricielle du poumon). Si vous présentez une toux persistante ou un essoufflement, parlez-en à votre médecin.
- présence de liquide au niveau des poumons ou dans la poitrine,
- sinusite.

Autres effets indésirables tels que :

- perte de poids, goutte, taux de sucre élevé, saignements, ecchymoses (bleus).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CELLCEPT ?

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte (EXP).
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Que contient CellCept

- La substance active est le mycophénolate mofétile.
- Les autres composants sont :
 - CellCept gélule : amidon de maïs pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, polyvidone (K-90), stéarate de magnésium.
 - Enveloppe de la gélule : Gélatine, indigotine (E 132), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172),oxyde de fer noir (E 172), dioxyde de titane (E 171), hydroxyde de potassium, gomme laque.

A quoi ressemble CellCept et contenu de l'emballage extérieur

- Les gélules de CellCept sont oblongues, elles présentent une extrémité bleue et l'autre marron. La mention «CellCept 250» est imprimée en noir sur la coiffe de la gélule et « Roche », également en noir, est imprimé sur le corps de la gélule.
- Les gélules sont présentées dans des boîtes de 100 ou 300 gélules (conditionnées sous plaquettes thermoformées de 10 gélules).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Titulaire de l'Autorisation de fabrication responsable de la libération des lots
Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Allemagne
Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le
représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est (MM/AAAA)

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

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Mycophénolate mofétil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que CellCept et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CellCept
3. Comment utiliser CellCept
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CellCept
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Préparation de la solution pour perfusion

1. QU'EST-CE QUE CELLCEPT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Le nom de votre médicament est CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

- Dans cette notice, le nom abrégé CellCept est utilisé.

CellCept contient du mycophénolate mofétil.

- Il appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ».

CellCept est utilisé pour prévenir le rejet, par votre organisme

- d'un rein, d'un cœur ou d'un foie qui vous a été greffé.

CellCept est prescrit en même temps que d'autres médicaments :

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CELLCEPT ?

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du fœtus et des fausses couches. Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement et devez suivre les consignes relatives à la contraception que vous a donné votre médecin.

Votre médecin va vous présenter, en particulier, les risques d'effets du mycophénolate sur les bébés à naître et vous donner une information écrite. Lisez attentivement ces informations et suivez les instructions.

Si vous ne comprenez pas complètement ces instructions, demandez à votre médecin de vous les expliquer à nouveau avant de prendre le mycophénolate. Reportez vous également aux informations supplémentaires dans les rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse et allaitement ».

Ne prenez jamais CellCept :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés à la rubrique 6)
- Si vous êtes une femme pouvant être enceinte et que vous n'avez pas fourni de test de grossesse négatif avant votre première prescription, car le mycophénolate entraîne des malformations pour le fœtus ainsi que des fausses couches.
- Si vous êtes enceinte ou désirez être enceinte ou pensez pouvoir être enceinte.
- Si vous n'utilisez pas de contraception efficace (voir « Grossesse, contraception et allaitement »)
- Si vous allaitez

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre CellCept.

Avertissements et précautions

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier(e) avant de recevoir CellCept:

- Si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
 - Si vous avez des ecchymoses («bleus») ou des saignements inexplicables
 - Si vous avez déjà eu un problème digestif tel qu'un ulcère à l'estomac
- Si vous désirez être enceinte ou si vous êtes enceinte pendant votre traitement par CellCept. Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier(e) avant de recevoir CellCept.

Les effets du soleil

CellCept réduit vos défenses immunitaires. Par conséquent, le risque de cancer de la peau est augmenté. Vous devez limiter les expositions au soleil et aux rayonnements UV. Pour cela, vous devez :

- porter des vêtements qui vous protègent et couvrent votre tête, votre cou, vos bras et vos jambes
- utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Autres médicaments et CellCept

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier(e).

En effet, CellCept peut modifier les effets des autres médicaments et certains autres médicaments peuvent modifier les effets de CellCept.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre infirmier(e) avant de commencer votre traitement par CellCept si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous:

- azathioprine ou d'autres médicaments qui diminuent fortement votre immunité – médicaments donnés après une greffe d'organe
- cholestyramine – utilisé pour traiter des taux élevés de cholestérol
- rifampicine – antibiotique utilisé pour prévenir et traiter des infections telles que la tuberculose
- chélateurs du phosphate - utilisés chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique afin de diminuer l'absorption du phosphate dans leur sang.
- antibiotiques – utilisés pour traiter les infections bactériennes
- isavuconazole – utilisé pour traiter les infections fongiques
- telmisartan – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle

Vaccins

Si vous avez besoin d'être vacciné (par un vaccin vivant) au cours de votre traitement par CellCept, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin devra vous indiquer quel vaccin vous pouvez recevoir.

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par CellCept et pendant au moins 6 semaines après avoir arrêté le traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par CellCept et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

Grossesse, contraception et allaitement :

Contraception chez la femme prenant CellCept

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avec CellCept :

- Avant de commencer votre traitement par CellCept
- Pendant la totalité de votre traitement par CellCept
- Durant les 6 semaines qui suivent l'arrêt de votre traitement par CellCept.

Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception la plus adaptée. Cela dépendra de votre cas. Il est préférable d'utiliser deux méthodes de contraception car cela réduira le risque de grossesse accidentelle. **Contactez votre médecin dès que possible, si vous pensez que votre contraception pourrait ne pas avoir été efficace ou si vous avez oublié de prendre votre pilule contraceptive.**

Vous êtes une femme qui ne peut pas être enceinte si vous êtes dans l'un des cas suivants :

- Vous êtes ménopausée, ce qui signifie que vous avez au moins 50 ans et que vos dernières règles remontent à plus de 12 mois (si vos règles se sont arrêtées parce que vous receviez un traitement contre un cancer, il est encore possible que vous deveniez enceinte)
- Vos trompes de Fallope et vos deux ovaires ont été enlevés par chirurgie (salpingo-ovariectomie bilatérale)
- Votre utérus a été enlevé par chirurgie (hystérectomie)
- Vos ovaires ne fonctionnent plus (insuffisance ovarienne prématurée qui a été confirmée par un gynécologue spécialisé)
- Vous êtes née avec l'une des rares anomalies suivantes qui rendent une grossesse impossible : génotype XY, syndrome de Turner ou agénésie utérine.
- Vous êtes une jeune fille ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles.

Contraception chez l'homme prenant CellCept

Les preuves disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations ou de fausse couche si le père a pris du mycophénolate. Cependant, l'existence d'un risque ne peut pas être totalement exclue. Par mesure de précaution, il est conseillé que vous ou votre partenaire féminine utilisiez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt de votre traitement par CellCept.

Si vous désirez avoir un enfant, discutez avec votre médecin des risques potentiels.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitante, ou que vous pensez pouvoir être enceinte ou désirez avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous parlera des risques en cas de grossesse ainsi que des alternatives possibles pour prévenir le rejet de votre organe transplanté si :

- Vous désirez être enceinte.
- Vous avez manqué une période du traitement ou que vous pensez avoir manqué une prise du traitement, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé une méthode de contraception efficace.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec mycophénolate, vous devez informer votre médecin immédiatement. Cependant, continuez à prendre CellCept jusqu'à ce que vous le/la consultiez.

Grossesse

Le mycophénolate provoque une proportion très importante d'avortements spontanés (50%) et de malformations sévères à la naissance (23-27%) chez le bébé à naître. Les malformations à la naissance qui ont été rapportées incluent anomalies des oreilles, des yeux, de la face (lèvre/palais fendu), du développement des doigts, du cœur, de l'œsophage (tube qui connecte la gorge avec l'estomac), des

reins et du système nerveux (par exemple spina-bifida (les os de la colonne vertébrale ne sont pas normalement développés)). Votre bébé peut être touché par une ou plusieurs de ces malformations.

Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débuter le traitement et devez suivre les conseils en matière de contraception qui vous ont été donnés par votre médecin. Votre médecin peut vous demander plus d'un test afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de débuter le traitement.

Allaitement

Ne prenez pas CellCept si vous allaitez. En effet, de faibles quantités de CellCept peuvent passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Cellcept n'est pas susceptible d'altérer votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines.

3. COMMENT UTILISER CELLCEPT ?

Cellcept est généralement administré par un médecin ou un(e) infirmier(e) à l'hôpital. L'administration s'effectue par perfusion lente du médicament dans une veine.

Quelle quantité de CellCept vous sera administrée ?

La posologie dépend du type de greffe dont vous avez bénéficié. La posologie standard est présentée ci-dessous. Le traitement se poursuivra aussi longtemps qu'il sera nécessaire de vous prévenir du rejet de l'organe greffé.

Greffe de rein

Adultes

- La première dose est administrée dans les 24 heures après la greffe.
- La posologie journalière est de 2 g de médicament répartis en deux prises distinctes.
- Il vous sera administré 1 g le matin et 1 g le soir.

Greffe de foie

Adultes

- La première dose vous est donnée dès que possible après la greffe.
- Vous recevrez le médicament pendant au moins 4 jours.
- La posologie journalière est de 2 g de médicament répartis en deux prises distinctes.
- Il vous sera administré 1 g le matin et 1 g le soir.
- Lorsque vous serez en mesure d'avaler, le médicament vous sera administré par voie orale.

Préparation de la solution pour perfusion

Le médicament se présente sous forme d'une poudre. La poudre doit être mélangée avec du glucose avant d'être utilisée. Votre médecin ou votre infirmier(e) préparera la solution pour perfusion avant de vous l'administrer. Pour cela, ils suivront les instructions mentionnées à la rubrique 7 «Préparation de la solution à diluer pour perfusion »

Si vous avez reçu plus de CellCept que vous n'auriez dû :

Si vous pensez avoir reçu plus de CellCept que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Si vous oubliez de prendre CellCept :

Si une dose de CellCept a été oubliée, la dose doit être administrée aussi vite que possible. Les doses suivantes doivent être administrées à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre CellCept :

N'interrompez pas votre traitement par CellCept à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé. Si vous arrêtez votre traitement, vous pouvez augmenter le risque de rejet de votre organe greffé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier(e).

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, CellCept est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants –vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- Vous avez des ecchymoses (bleus) ou saignements inexplicables
- Vous avez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, avec des difficultés respiratoires – vous avez peut-être une réaction allergique grave au médicament (tels qu'une anaphylaxie, un angio-œdème).

Effets indésirables courants

Parmi les inconvénients les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, l'infection et les vomissements. Votre médecin contrôlera régulièrement vos analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines
- du taux des substances contenues dans votre sang, telles que le sucre, les graisses ou le cholestérol.

Défenses contre les infections

CellCept réduit les défenses de votre organisme afin d'empêcher le rejet de votre organe greffé. De ce fait, votre organisme ne sera plus en mesure de lutter tout aussi efficacement que d'habitude contre les infections. Cela signifie que vous pouvez présenter plus d'infections que d'habitude. Cela inclut des infections au niveau du cerveau, de la peau, de la bouche, de l'estomac, de l'intestin, des poumons et du système urinaire.

Lymphome et cancer de la peau

Comme d'autres patients prenant le même type de médicament (immunosuppresseurs), un très petit nombre de malades traités par CellCept ont développé des lymphomes (cancer des cellules du sang et des ganglions lymphoïdes) et des cancers de la peau.

Effets indésirables généraux

Des effets indésirables généraux affectant l'ensemble de l'organisme peuvent survenir. Cela inclut des réactions allergiques graves (telles qu'une anaphylaxie, un angioedème), fièvre, sensation de grande fatigue, troubles du sommeil, douleurs (de l'estomac, de la poitrine, des muscles ou des articulations, douleurs en urinant), maux de tête, syndrome grippal et œdème.

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Problèmes de peau tels que :

- acné, herpès labial, zona, chute des cheveux, rash, prurit (démangeaisons).

Troubles urinaires tels que:

- problèmes rénaux ou besoin urgent d'uriner.

Troubles du système digestif et de la bouche tels que:

- gonflement des gencives et aphtes

- Inflammation du pancréas, du colon ou de l'estomac
- Troubles gastro-intestinaux incluant des saignements, des problèmes de foie
- Constipation, sensation de nausées, indigestion, perte d'appétit, flatulence.

Troubles du système nerveux tels que :

- sensation de somnolence ou engourdissement
- tremblements, spasmes musculaires, convulsions
- dépression, troubles de la pensée ou de l'humeur.

Troubles cardiaques et veineux tels que:

- Modification de la pression artérielle, caillot dans le sang, rythme cardiaque inhabituel
- Douleur, rougeur et gonflement des vaisseaux sanguins à l'endroit où vous avez eu la perfusion.

Troubles pulmonaires tels que:

- pneumonie, bronchite,
- essoufflement, toux, qui peuvent être dus à une bronchiectasie (dilatation anormale des bronches) ou fibrose pulmonaire (lésion cicatricielle du poumon). Si vous présentez une toux persistante ou un essoufflement, parlez-en à votre médecin.
- présence de liquide au niveau des poumons ou dans la poitrine,
- sinusite.

Autres effets indésirables tels que :

- perte de poids, taux de sucre élevé, saignements, ecchymoses (bleus).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CELLCEPT ?

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser la poudre pour solution à diluer pour perfusion après la date de péremption figurant sur la boîte et sur les flacons (EXP).
- Poudre pour solution à diluer pour perfusion : conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Solution reconstituée et solution diluée : conserver à une température entre 15°C et 30°C.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Que contient CellCept

- La substance active est le mycophénolate mofétil.
- Les autres composants sont : Polysorbate 80, acide citrique, acide chlorhydrique, chlorure de sodium.

A quoi ressemble CellCept et contenu de l'emballage extérieur

- CellCept se présente sous forme d'un flacon de 20 mL en verre de type I incolore avec un bouchon gris de caoutchouc butyl et une pellicule d'aluminium avec une capsule de plastique amovible.
- CellCept est disponible en boîte de 4 flacons.

7. PREPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION

Mode et voie d'administration

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion ne contient pas de conservateur antibactérien ; la reconstitution et la dilution de la solution doivent donc être réalisées dans des conditions d'asepsie.

Le contenu de chaque flacon de 500 mg de CellCept poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué avec 14 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion. Puis une autre dilution avec une solution de glucose à 5 % pour perfusion jusqu'à une concentration de 6 mg de mycophénolate mofétil par mL est nécessaire. Cela signifie que pour préparer chaque dose de 1 g de mycophénolate mofétil, la solution reconstituée de deux flacons (environ 2 x 15 mL) doit être ensuite diluée dans 140 mL de solution de glucose à 5 % pour perfusion. Si la solution pour perfusion n'est pas préparée immédiatement avant l'administration, l'administration ne doit pas débiter plus de 3 heures après la reconstitution et la dilution du médicament.

Evitez le contact de la solution avec vos yeux.

- Si cela arrive, rincez abondamment vos yeux avec de l'eau

Evitez le contact de la solution avec votre peau.

- Si cela arrive, nettoyer soigneusement avec du savon et de l'eau.

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse (IV). La vitesse de perfusion doit être adaptée pour correspondre à 2 heures d'administration.

La solution pour perfusion de CellCept ne doit jamais être administrée par injection intraveineuse rapide ou bolus intraveineux.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Titulaire de l'Autorisation de fabrication responsable de la libération des lots
Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Allemagne.
Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est (MM/AAAA)

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

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable mycophénolate mofétil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CellCept et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CellCept
3. Comment prendre CellCept
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CellCept
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Préparation de la suspension

1. QU'EST-CE QUE CELLCEPT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Le nom de votre médicament est CellCept 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable.

- Dans cette notice le nom abrégé CellCept est utilisé.

CellCept contient du mycophénolate mofétil.

- Il appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs »

CellCept est utilisé pour prévenir le rejet, par votre organisme

- d'un rein, d'un cœur ou d'un foie qui vous a été greffé.

CellCept est prescrit en même temps que d'autres médicaments :

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CELLCEPT ?

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du fœtus et des fausses couches. Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement et devez suivre les consignes relatives à la contraception que vous a donné votre médecin.

Votre médecin va vous présenter, en particulier, les risques d'effets du mycophénolate sur les bébés à naître et vous donner une information écrite. Lisez attentivement ces informations et suivez les instructions.

Si vous ne comprenez pas complètement ces instructions, demandez à votre médecin de vous les expliquer à nouveau avant de prendre le mycophénolate. Reportez vous également aux informations supplémentaires dans les rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse et allaitement ».

Ne prenez jamais CellCept :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés à la rubrique 6)
- Si vous êtes une femme pouvant être enceinte et que vous n'avez pas fourni de test de grossesse négatif avant votre première prescription, car le mycophénolate entraîne des malformations pour le fœtus ainsi que des fausses couches.
- Si vous êtes enceinte ou désirez être enceinte ou pensez pouvoir être enceinte.
- Si vous n'utilisez pas de contraception efficace (voir « Grossesse, contraception et allaitement »)
- Si vous allaitez

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre CellCept.

Avertissements et précautions

Prévenez immédiatement votre médecin avant de prendre CellCept:

- Si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge)
- Si vous avez des ecchymoses («bleus») ou des saignements inexplicables
- Si vous avez déjà eu un problème digestif tel qu'un ulcère à l'estomac.
- Si vous êtes atteint d'un rare désordre héréditaire du métabolisme appelé « phénylcétonurie »)
- Si vous désirez être enceinte ou si vous êtes enceinte pendant votre traitement par CellCept.

Les effets du soleil

CellCept réduit vos défenses immunitaires. Par conséquent, le risque de cancer de la peau est augmenté. Vous devez limiter les expositions au soleil et aux rayonnements UV. Pour cela vous devez :

- porter des vêtements qui vous protègent et couvrent votre tête, votre cou, vos bras et vos jambes
- utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Autres médicaments et CellCept

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, CellCept peut modifier les effets des autres médicaments et certains autres médicaments peuvent modifier les effets de CellCept.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de commencer votre traitement par CellCept si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous:

- azathioprine ou d'autres médicaments qui diminuent fortement votre immunité – médicaments donnés après une greffe d'organe
- cholestyramine – utilisé pour traiter des taux élevés de cholestérol
- rifampicine – antibiotique utilisé pour prévenir et traiter des infections telles que la tuberculose
- antiacides ou inhibiteurs de pompe à protons – utilisés pour des problèmes d'acidité dans l'estomac tels que des brûlures d'estomac
- chélateurs du phosphate - utilisés chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique afin de diminuer l'absorption du phosphate dans leur sang
- antibiotiques – utilisés pour traiter les infections bactériennes
- isavuconazole – utilisé pour traiter les infections fongiques
- telmisartan – utilisé pour traité l'hypertension artérielle

Vaccins

Si vous avez besoin d'être vacciné (par un vaccin vivant) au cours de votre traitement par CellCept, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin devra vous indiquer, quel vaccin vous pouvez recevoir.

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par CellCept et pendant au moins 6 semaines après avoir arrêté le traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par CellCept et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

CellCept avec des aliments et des boissons

Prendre des aliments et des boissons n'a aucun effet sur votre traitement par CellCept.

Grossesse, contraception et allaitement

Contraception chez la femme prenant CellCept

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avec CellCept :

- Avant de commencer votre traitement par CellCept
- Pendant la totalité de votre traitement par CellCept
- Durant les 6 semaines qui suivent l'arrêt de votre traitement par CellCept.

Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception la plus adaptée. Cela dépendra de votre cas. Il est préférable d'utiliser deux méthodes de contraception car cela réduira le risque de grossesse accidentelle. **Contactez votre médecin dès que possible, si vous pensez que votre contraception pourrait ne pas avoir été efficace ou si vous avez oublié de prendre votre pilule contraceptive.**

Vous êtes une femme qui ne peut pas être enceinte si vous êtes dans l'un des cas suivants :

- Vous êtes ménopausée, ce qui signifie que vous avez au moins 50 ans et que vos dernières règles remontent à plus de 12 mois (si vos règles se sont arrêtées parce que vous receviez un traitement contre un cancer, il est encore possible que vous deveniez enceinte)
- Vos trompes de Fallope et vos deux ovaires ont été enlevés par chirurgie (salpingo-ovariectomie bilatérale)
- Votre utérus a été enlevé par chirurgie (hystérectomie)
- Vos ovaires ne fonctionnent plus (insuffisance ovarienne prématurée qui a été confirmée par un gynécologue spécialisé)
- Vous êtes née avec l'une des rares anomalies suivantes qui rendent une grossesse impossible : génotype XY, syndrome de Turner ou agénésie utérine.
- Vous êtes une jeune fille ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles.

Contraception chez l'homme prenant CellCept

Les preuves disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations ou de fausse couche si le père a pris du mycophénolate. Cependant, l'existence d'un risque ne peut pas être totalement exclue. Par mesure de précaution, il est conseillé que vous ou votre partenaire féminine utilisiez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt de votre traitement par CellCept.

Si vous désirez avoir un enfant, discutez avec votre médecin des risques potentiels.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitante, ou que vous pensez pouvoir être enceinte ou désirez avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous parlera des risques en cas de grossesse ainsi que des alternatives possibles pour prévenir le rejet de votre organe transplanté si :

- Vous désirez être enceinte.
- Vous avez manqué une période du traitement ou que vous pensez avoir manqué une prise du traitement, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé une méthode de contraception efficace.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec mycophénolate, vous devez informer votre médecin immédiatement. Cependant, continuez à prendre CellCept jusqu'à ce que vous le/la consultiez.

Grossesse

Le mycophénolate provoque une proportion très importante d'avortements spontanés (50%) et de malformations sévères à la naissance (23-27%) chez le bébé à naître. Les malformations à la naissance qui ont été rapportées incluent anomalies des oreilles, des yeux, de la face (lèvre/palais fendu), du développement des doigts, du cœur, de l'œsophage (tube qui connecte la gorge avec l'estomac), des reins et du système nerveux (par exemple spina-bifida (les os de la colonne vertébrale ne sont pas normalement développés)). Votre bébé peut être touché par une ou plusieurs de ces malformations.

Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débuter le traitement et devez suivre les conseils en matière de contraception qui vous ont été donnés par votre médecin. Votre médecin peut vous demander plus d'un test afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de débuter le traitement.

Allaitement

Ne prenez pas CellCept si vous allaitez. En effet, de faibles quantités de CellCept peuvent passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Cellcept n'est pas susceptible d'altérer votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines.

3. COMMENT PRENDRE CELLCEPT ?

Respectez toujours la posologie de CellCept indiquée par votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Quelle quantité de médicament allez-vous prendre ?

La posologie dépend du type de greffe dont vous avez bénéficié. La posologie standard est présentée ci-dessous. Le traitement se poursuivra aussi longtemps qu'il sera nécessaire de vous prévenir du rejet de l'organe greffé.

Greffe de rein

Adultes :

- La première dose est administrée au cours des 3 jours suivant la greffe.
- La dose journalière est de 10 mL de suspension buvable (cela équivaut à 2 g de substance active), répartis en deux prises par jour.
- Prenez 5 mL de suspension buvable le matin et 5 mL de suspension buvable le soir.

Enfants (âgés de 2 à 18 ans) :

- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Votre médecin décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur le poids et la taille de votre enfant (surface corporelle – mesurée en mètres carré ou m²). La dose recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour.

Greffe de cœur

Adultes :

- La première dose est administrée dans les 5 jours suivant la greffe.
- La dose journalière est de 15 mL de suspension (cela équivaut à 3 g de substance active), répartis en deux prises par jour.
- Prenez 7,5 mL de suspension le matin et 7,5 mL de suspension le soir.

Enfants :

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de CellCept chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de cœur.

Grefe de foie

Adultes :

- La première dose orale de CellCept vous sera donnée au moins 4 jours après la transplantation et lorsque vous serez capable d'avaler les médicaments.
- La posologie journalière est de 15 mL de suspension (cela équivaut à 3 g de principe actif), répartis en deux prises distinctes.
- Prenez 7,5 mL le matin et 7,5 mL le soir.

Enfants :

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de CellCept chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de foie.

Préparation de la suspension

Le médicament se présente sous forme d'une poudre. La poudre doit être mélangée avec de l'eau purifiée avant d'être utilisée. Il est recommandé que CellCept suspension buvable soit préparée par votre pharmacien. Si vous devez la préparer vous-même, référez-vous à la rubrique 7 « *Préparation de la suspension* ».

Comment prendre le médicament ?

Il est nécessaire d'utiliser le dispensateur et le bouchon adaptateur fournis avec le médicament afin de mesurer la dose.

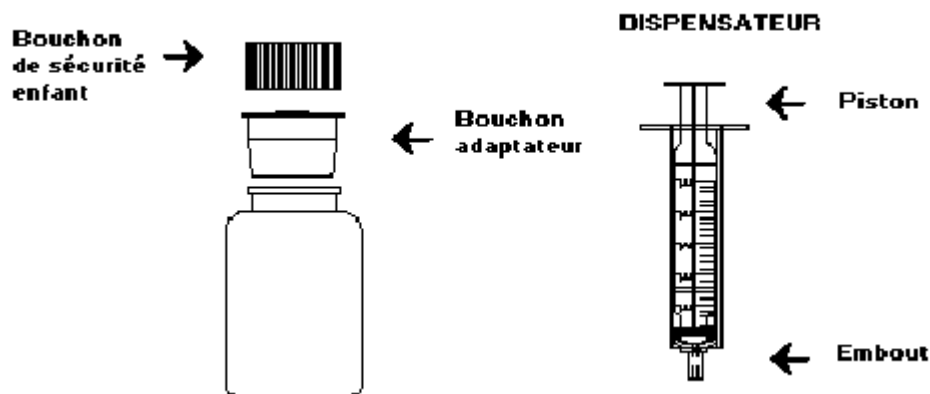
Evitez d'inhaler de la poudre sèche mais également de vous en mettre sur la peau, dans la bouche ou le nez.

Evitez le contact de la suspension avec vos yeux.

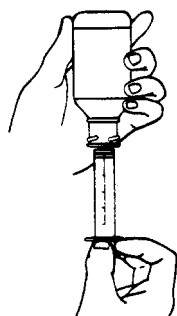
- Si cela arrive, rincez abondamment vos yeux avec de l'eau

Evitez le contact de la suspension avec votre peau.

- Si cela arrive, nettoyez soigneusement avec du savon et de l'eau.



- 1 Agitez vigoureusement le flacon fermé pendant environ 5 secondes avant chaque utilisation.
- 2 Retirez le bouchon de sécurité enfant.
- 3 Prenez la seringue et poussez le piston complètement vers le bas en direction de l'extrémité de la seringue.
- 4 Insérez fermement l'extrémité dans l'ouverture du bouchon adaptateur.
- 5 Retournez l'ensemble à l'envers (flacon et seringue) – voir schéma ci-dessous.



- 6 Retirez doucement le piston.
 - Continuez jusqu'à ce que la quantité souhaitée de médicament soit atteinte dans la seringue.
- 7 Retournez l'ensemble dans le bon sens.
 - Tenez le corps de la seringue et retirez avec précaution la seringue du bouchon adaptateur. Le bouchon adaptateur doit rester en place sur le flacon.
 - Mettez directement l'extrémité de la seringue dans votre bouche, videz son contenu dans la bouche et avalez-le.
 - Ne pas mélanger la suspension avec un autre liquide avant de l'avaler
Refermez la bouteille avec le bouchon de sécurité après chaque utilisation.
 - Immédiatement après la prise: démontez la seringue, rincez la à l'eau du robinet. Laissez la sécher à l'air libre avant de l'utiliser à nouveau. N'utilisez pas de lingettes contenant un solvant pour le nettoyage. N'utilisez pas de tissus ou de lingettes pour le séchage.

Si vous avez pris plus de CellCept que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de CellCept que vous n'auriez dû

Consultez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital. Si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, elle devra également consulter immédiatement un médecin ou aller directement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre CellCept

Si vous oubliez de prendre votre médicament à n'importe quel moment, prenez-le dès que vous vous en rappelez. Ensuite, continuez à le prendre comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre CellCept

N'interrompez pas votre traitement par CellCept à moins que le médecin ne vous l'ait demandé. Si vous arrêtez votre traitement vous pouvez augmenter le risque de rejet de votre organe greffé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, CellCept est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants –vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- Vous avez des ecchymoses (bleus) ou saignements inexplicables
- Vous avez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, avec des difficultés respiratoires – vous avez peut-être une réaction allergique grave au médicament (telle qu'une anaphylaxie, un angio-œdème).

Effets indésirables courants

Parmi les inconvénients les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, l'infection et les vomissements. Votre médecin contrôlera régulièrement vos analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines
- du taux des substances contenues dans votre sang telles que le sucre, les graisses ou le cholestérol.

Les enfants peuvent être plus susceptibles de développer des effets indésirables que les adultes. Cela inclut des diarrhées, des infections, une diminution du nombre de globules blancs et de globules rouges dans le sang.

Défenses contre les infections

CellCept réduit les défenses de votre organisme afin d'empêcher le rejet de votre organe greffé. De ce fait, votre organisme ne sera plus en mesure de lutter tout aussi efficacement que d'habitude contre les infections. Cela signifie que vous pouvez présenter plus d'infections que d'habitude. Cela inclut des infections au niveau du cerveau, de la peau, de la bouche, de l'estomac, de l'intestin, des poumons et du système urinaire.

Lymphome et cancer de la peau

Comme d'autres patients prenant le même type de médicament (immunosuppresseurs), un très petit nombre de malades traités par CellCept ont développé des lymphomes (cancer des cellules du sang et des ganglions lymphoïdes) et des cancers de la peau.

Effets indésirables généraux

Des effets indésirables généraux affectant l'ensemble de l'organisme peuvent survenir. Cela inclut des réactions allergiques graves (telles qu'une anaphylaxie, un angioedème), fièvre, sensation de grande fatigue, troubles du sommeil, douleurs (de l'estomac, de la poitrine, des muscles ou des articulations, douleurs en urinant), maux de tête, syndrome grippal et œdème.

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Problèmes de peau tels que:

- acné, herpès labial, zona, augmentation de la croissance des cellules de la peau, chute des cheveux, rash, prurit (démangeaisons).

Troubles urinaires tels que:

- problèmes rénaux ou besoin urgent d'uriner.

Troubles du système digestif et de la bouche tels que:

- gonflement des gencives et aphtes
- Inflammation du pancréas, du colon ou de l'estomac
- Troubles gastro-intestinaux incluant des saignements, des problèmes de foie
- Constipation, sensation de nausées, indigestion, perte d'appétit, flatulence.

Troubles du système nerveux tels que:

- étourdissements, somnolence ou engourdissement
- tremblements, spasmes musculaires, convulsions
- anxiété ou dépression, troubles de la pensée ou de l'humeur.

Troubles cardiaques et veineux tels que:

- Modification de la pression artérielle, rythme cardiaque inhabituel, dilatation des vaisseaux sanguins.

Troubles pulmonaires tels que:

- pneumonie, bronchite,
- essoufflement, toux, qui peuvent être dus à une bronchiectasie (dilatation anormale des bronches) ou fibrose pulmonaire (lésion cicatricielle du poumon). Si vous présentez une toux persistante ou un essoufflement, parlez-en à votre médecin.

- présence de liquide au niveau des poumons ou dans la poitrine,
- sinusite.

Autres effets indésirables tels que :

- perte de poids, goutte, taux de sucre élevé, saignements, ecchymoses (bleus).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CELLCEPT ?

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon (EXP).
- La durée de conservation de la poudre reconstituée est de 2 mois. Le pharmacien inscrira la date limite d'utilisation sur l'étiquette du flacon dans le cadre noir «A utiliser avant». Ne pas utiliser la suspension après cette date d'expiration.
- Poudre pour suspension buvable : conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Suspension reconstituée : conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Que contient CellCept

- La substance active est le mycophénolate mofétil.
- Les autres composants sont : Sorbitol, silice colloïdale anhydre, citrate de sodium, lécithine de soja, arômes de fruits mélangés, gomme de xanthane, aspartame* (E 951), parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), acide citrique anhydre.
*contient de la phénylalanine en quantité correspondant à 2,78 mg/5 mL de suspension.

A quoi ressemble CellCept et contenu de l'emballage extérieur

- Chaque flacon de 110 g de poudre pour suspension buvable contient 35 g de mycophénolate mofétil. A reconstituer avec 94 mL d'eau purifiée. Après reconstitution, le volume de suspension est de 175 mL, correspondant à un volume utile de 160 - 165 mL. 5 mL de suspension reconstituée contient 1 g de mycophénolate mofétil.
- Un bouchon adaptateur et deux seringues pour administration orale sont fournis.

7 PREPARATION DE LA SUSPENSION

Il est recommandé que CellCept soit préparé par votre pharmacien. Si vous devez le préparer vous-même, suivez les étapes présentées ci-dessous :

Evitez d'inhaler de la poudre sèche mais également de vous en mettre sur la peau, dans la bouche ou le nez.

Evitez le contact de la suspension avec vos yeux.

- Si cela arrive, rincez abondamment vos yeux avec de l'eau.
- Evitez le contact de la suspension avec votre peau.
- Si cela arrive, nettoyez soigneusement avec du savon et de l'eau.
1. Agitez vigoureusement le flacon fermé à plusieurs reprises afin de fluidifier la poudre.
 2. Mesurez 94 mL d'eau purifiée dans un verre gradué.
 3. Ajoutez environ la moitié du volume total d'eau purifiée dans le flacon.
 - Bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
 4. Ajoutez le reste de l'eau.
 - Bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
 5. Retirez le bouchon de sécurité enfant avant d'introduire le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon.
 6. Refermez soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant.
 - Ceci permettra le positionnement adéquat du bouchon adaptateur dans le flacon et assurera la sécurité du bouchon vis-à-vis des enfants.
 7. Indiquez la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon.
 - La suspension reconstituée peut être utilisée pendant 2 mois.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Titulaire de l'Autorisation de fabrication responsable de la libération des lots
Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est (MM/AAA)

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

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

CellCept 500 mg, comprimés pelliculés mycophénolate mofétil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CellCept et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CellCept
3. Comment prendre CellCept
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CellCept
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE CELLCEPT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Le nom de votre médicament est CellCept 500 mg comprimés pelliculés.

- Dans cette notice, le nom abrégé CellCept est utilisé.

CellCept contient du mycophénolate mofétil.

- Il appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ».

CellCept est utilisé pour prévenir le rejet par votre organisme

- d'un rein, d'un cœur ou d'un foie qui vous a été greffé.

CellCept est prescrit en même temps que d'autres médicaments :

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CELLCEPT ?

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du fœtus et des fausses couches. Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement et devez suivre les consignes relatives à la contraception que vous a donné votre médecin.

Votre médecin va vous présenter, en particulier, les risques d'effets du mycophénolate sur les bébés à naître et vous donner une information écrite. Lisez attentivement ces informations et suivez les instructions.

Si vous ne comprenez pas complètement ces instructions, demandez à votre médecin de vous les expliquer à nouveau avant de prendre le mycophénolate. Reportez vous également aux informations supplémentaires dans les rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse et allaitement ».

Ne prenez jamais CellCept :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés à la rubrique 6)
- Si vous êtes une femme pouvant être enceinte et que vous n'avez pas fourni de test de grossesse négatif avant votre première prescription, car le mycophénolate entraîne des malformations pour le fœtus ainsi que des fausses couches.
- Si vous êtes enceinte ou désirez être enceinte ou pensez pouvoir être enceinte.
- Si vous n'utilisez pas de contraception efficace (voir « Grossesse, contraception et allaitement »)
- Si vous allaitez

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre CellCept.

Avertissements et précautions

Prévenez immédiatement votre médecin avant de prendre CellCept si :

- Si vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- Si vous avez des ecchymoses («bleus») ou des saignements inexplicables
- Si vous avez déjà eu un problème digestif tel qu'un ulcère à l'estomac
- Si vous désirez être enceinte ou vous êtes enceinte pendant votre traitement par CellCept.

Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en immédiatement à votre médecin avant de prendre CellCept.

Les effets du soleil

CellCept réduit vos défenses immunitaires. Par conséquent, le risque de cancer de la peau est augmenté. Vous devez limiter les expositions au soleil et aux rayonnements UV. Pour cela vous devez :

- porter des vêtements qui vous protègent et couvrent votre tête, votre cou, vos bras et vos jambes
- utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.

Autres médicaments et CellCept

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

En effet, CellCept peut modifier les effets des autres médicaments et certains autres médicaments peuvent modifier les effets de CellCept.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de commencer votre traitement par CellCept si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous:

- azathioprine ou d'autres médicaments qui diminuent fortement votre immunité – médicaments donnés après une greffe d'organe
- cholestyramine – utilisé pour traiter des taux élevés de cholestérol
- rifampicine – antibiotique utilisé pour prévenir et traiter des infections telles que la tuberculose
- antiacides ou inhibiteurs de pompe à protons – utilisés pour des problèmes d'acidité dans l'estomac tels que des brûlures d'estomac
- chélateurs du phosphate - utilisés chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique afin de diminuer l'absorption du phosphate dans leur sang
- antibiotiques – utilisés pour traiter les infections bactériennes
- isavuconazole – utilisé pour traiter les infections fongiques
- telmisartan – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle

Vaccins

Si vous avez besoin d'être vacciné (par un vaccin vivant) au cours de votre traitement par CellCept, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Votre médecin devra vous indiquer, quel vaccin vous pouvez recevoir.

Vous ne devez pas faire de don du sang pendant le traitement par CellCept et pendant au moins 6 semaines après avoir arrêté le traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par CellCept et pendant au moins 90 jours après avoir arrêté le traitement.

CellCept avec des aliments et des boissons

Prendre des aliments et des boissons n'a aucun effet sur votre traitement par CellCept.

Grossesse, contraception et allaitement

Contraception chez la femme prenant CellCept

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avec CellCept :

- Avant de commencer votre traitement par CellCept
- Pendant la totalité de votre traitement par CellCept
- Durant les 6 semaines qui suivent l'arrêt de votre traitement par CellCept.

Discutez avec votre médecin de la méthode de contraception la plus adaptée. Cela dépendra de votre cas. Il est préférable d'utiliser deux méthodes de contraception car cela réduira le risque de grossesse accidentelle. **Contactez votre médecin dès que possible, si vous pensez que votre contraception pourrait ne pas avoir été efficace ou si vous avez oublié de prendre votre pilule contraceptive.**

Vous êtes une femme qui ne peut pas être enceinte si vous êtes dans l'un des cas suivants :

- Vous êtes ménopausée, ce qui signifie que vous avez au moins 50 ans et que vos dernières règles remontent à plus de 12 mois (si vos règles se sont arrêtées parce que vous receviez un traitement contre un cancer, il est encore possible que vous deveniez enceinte)
- Vos trompes de Fallope et vos deux ovaires ont été enlevés par chirurgie (salpingo-ovariectomie bilatérale)
- Votre utérus a été enlevé par chirurgie (hystérectomie)
- Vos ovaires ne fonctionnent plus (insuffisance ovarienne prématurée qui a été confirmée par un gynécologue spécialisé)
- Vous êtes née avec l'une des rares anomalies suivantes qui rendent une grossesse impossible : génotype XY, syndrome de Turner ou agénésie utérine.
- Vous êtes une jeune fille ou une adolescente qui n'a pas encore ses règles.

Contraception chez l'homme prenant CellCept

Les preuves disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations ou de fausse couche si le père a pris du mycophénolate. Cependant, l'existence d'un risque ne peut pas être totalement exclue. Par mesure de précaution, il est conseillé que vous ou votre partenaire féminine utilisiez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent l'arrêt de votre traitement par CellCept.

Si vous désirez avoir un enfant, discutez avec votre médecin des risques potentiels.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitante, ou que vous pensez pouvoir être enceinte ou désirez avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous parlera des risques en cas de grossesse ainsi que des alternatives possibles pour prévenir le rejet de votre organe transplanté si :

- Vous désirez être enceinte.
- Vous avez manqué une période du traitement ou que vous pensez avoir manqué une prise du traitement, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé une méthode de contraception efficace.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec mycophénolate, vous devez informer votre médecin immédiatement. Cependant, continuez à prendre CellCept jusqu'à ce que vous le/la consultiez.

Grossesse

Le mycophénolate provoque une proportion très importante d'avortements spontanés (50%) et de malformations sévères à la naissance (23-27%) chez le bébé à naître. Les malformations à la naissance qui ont été rapportées incluent anomalies des oreilles, des yeux, de la face (lèvre/palais fendu), du développement des doigts, du cœur, de l'œsophage (tube qui connecte la gorge avec l'estomac), des reins et du système nerveux (par exemple spina-bifida (les os de la colonne vertébrale ne sont pas normalement développés)). Votre bébé peut être touché par une ou plusieurs de ces malformations.

Si vous êtes une femme pouvant tomber enceinte, vous devez fournir un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement et devez suivre les conseils en matière de contraception qui vous ont été donnés par votre médecin. Votre médecin peut vous demander plus d'un test afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de débiter le traitement.

Allaitement

Ne prenez pas CellCept si vous allaitez. En effet, de faibles quantités de CellCept peuvent passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Cellcept n'est pas susceptible d'altérer votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines.

3. COMMENT PRENDRE CELLCEPT ?

Respectez toujours la posologie de CellCept indiquée par votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Combien de comprimés de CellCept doit-on prendre ?

La posologie dépend du type de greffe dont vous avez bénéficié. La posologie standard est présentée ci-dessous. Le traitement se poursuivra aussi longtemps qu'il sera nécessaire de vous prévenir du rejet de l'organe greffé.

Greffe de rein

Adultes :

- La première dose est administrée au cours des 3 jours suivant la greffe.
- La dose journalière est de 4 comprimés (cela équivaut à 2 g de substance active) répartis en deux prises distinctes.
- Prenez 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir.

Enfants (âgés de 2 à 18 ans) :

- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Votre médecin décidera de la dose la plus appropriée en se basant sur la taille et le poids de votre enfant (surface corporelle – mesurée en mètres carrés ou m²). La dose recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour.

Greffe de cœur

Adultes :

- La première dose est administrée dans les 5 jours suivant la greffe.
- La posologie journalière est de 6 comprimés (cela équivaut à 3 g de substance active), répartis en deux prises distinctes.
- Prenez 3 comprimés le matin et 3 comprimés le soir.

Enfants :

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de CellCept chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de cœur.

Greffe de foie

Adultes :

- La première dose orale de CellCept vous sera donnée au moins 4 jours après la transplantation et lorsque vous serez capable d'avaler les médicaments.
- La dose journalière recommandée est de 6 comprimés (cela équivaut à 3 g de principe actif), répartis en deux prises distinctes.
- Prenez 3 comprimés le matin et 3 comprimés le soir.

Enfants :

- Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de CellCept chez les enfants qui ont bénéficié d'une greffe de foie.

Comment prendre les comprimés de CellCept ?

- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Ne les cassez pas, ne les écrasez pas.

Si vous avez pris plus de CellCept que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de CellCept que vous n'auriez dû

Consultez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital. Si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, elle devra également, consulter immédiatement un médecin ou aller directement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre CellCept

Si vous oubliez de prendre votre médicament à n'importe quel moment, prenez-le dès que vous vous en rappelez. Ensuite, continuez à le prendre comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre CellCept

N'interrompez pas votre traitement par CellCept à moins que le médecin ne vous l'ait demandé. Si vous arrêtez votre traitement, vous pouvez augmenter le risque de rejet de votre organe greffé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, CellCept est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants –vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Vous avez des signes d'infection tels que de la fièvre ou un mal de gorge
- Vous avez des ecchymoses (bleus) ou saignements inexplicables
- Vous avez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, avec des difficultés respiratoires – vous avez peut-être une réaction allergique grave au médicament (telle qu'une anaphylaxie, un angio-œdème).

Effets indésirables courants

Parmi les inconvénients les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, l'infection et les vomissements. Votre médecin contrôlera régulièrement vos analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines
- du taux des substances contenues dans votre sang telles que le sucre, les graisses ou le cholestérol.

Les enfants peuvent être plus susceptibles de développer des effets indésirables que les adultes. Cela inclut des diarrhées, des infections, une diminution du nombre de globules blancs et de globules rouges dans le sang.

Défenses contre les infections

CellCept réduit les défenses de votre organisme afin d'empêcher le rejet de votre organe greffé. De ce fait, votre organisme ne sera plus en mesure de lutter tout aussi efficacement que d'habitude contre les infections. Cela signifie que vous pouvez présenter plus d'infections que d'habitude. Cela inclut des infections au niveau du cerveau, de la peau, de la bouche, de l'estomac, de l'intestin, des poumons et du système urinaire.

Lymphome et cancer de la peau

Comme d'autres patients prenant le même type de médicament (immunosuppresseurs), un très petit nombre de malades traités par CellCept ont développé des lymphomes (cancer des cellules du sang et des ganglions lymphoïdes) et des cancers de la peau.

Effets indésirables généraux

Des effets indésirables généraux affectant l'ensemble de l'organisme peuvent survenir. Cela inclut des réactions allergiques graves (telles qu'une anaphylaxie, un angioedème), fièvre, sensation de grande fatigue, troubles du sommeil, douleurs (de l'estomac, de la poitrine, des muscles ou des articulations, douleurs en urinant), maux de tête, syndrome grippal et œdème.

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Problèmes de peau tels que:

- acné, herpès labial, zona, augmentation de la croissance des cellules de la peau, chute des cheveux, rash, prurit (démangeaisons).

Troubles urinaires tels que:

- problèmes rénaux ou besoin urgent d'uriner.

Troubles du système digestif et de la bouche tels que:

- gonflement des gencives et aphtes
- Inflammation du pancréas, du colon ou de l'estomac
- Troubles gastro-intestinaux incluant des saignements, des problèmes de foie
- Constipation, sensation de nausées, indigestion, perte d'appétit, flatulence

Troubles du système nerveux tels que:

- étourdissements, somnolence ou engourdissement
- tremblements, spasmes musculaires, convulsions
- anxiété ou dépression, troubles de la pensée ou de l'humeur.

Troubles cardiaques et veineux tels que:

- Modification de la pression artérielle, rythme cardiaque inhabituel, dilatation des vaisseaux sanguins

Troubles pulmonaires tels que:

- pneumonie, bronchite,
- essoufflement, toux, qui peuvent être dus à une bronchiectasie (dilatation anormale des bronches) ou fibrose pulmonaire (lésion cicatricielle du poumon). Si vous présentez une toux persistante ou un essoufflement, parlez-en à votre médecin.
- présence de liquide au niveau des poumons ou dans la poitrine,
- sinusite.

Autres effets indésirables tels que :

- perte de poids, goutte, taux de sucre élevé, saignements, ecchymoses (bleus)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CELLCEPT ?

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte (EXP).
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Que contient CellCept

- La substance active est le mycophénolate mofétil.
- Les autres composants sont :
 - comprimés de CellCept : cellulose microcristalline, polyvidone (K-90), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.
 - enrobage des comprimés : Méthylhydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E 171), polyéthylène glycol 400, laque d'indigotine (E 132), oxyde de fer rouge (E 172).

A quoi ressemble CellCept et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés de CellCept sont des comprimés baguette de couleur lavande portant la gravure « CellCept 500 » sur une face et le « ROCHE » sur l'autre face.
- Les comprimés sont présentés dans des boîtes de 50 ou 150 comprimés (conditionnés sous plaquettes thermoformées de 10 comprimés).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Titulaire de l'Autorisation de fabrication responsable de la libération des lots
Roche Pharma AG, Emil Barell Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Allemagne
Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le
représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Isepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est (MM/AAAA)

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