

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

Oblongues, bleu/marron, portant en noir la mention "CellCept 250" sur la coiffe de la gélule et « 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 adultes et pédiatriques (de 1 an à 18 ans) 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 doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

Posologie

Adultes

Transplantation rénale

Le traitement doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g administrée deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Transplantation cardiaque

Le traitement doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g administrée deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Transplantation hépatique

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

Population pédiatrique (de 1 an à 18 ans)

Les informations sur les posologies pédiatriques de cette rubrique s'appliquent à l'ensemble des formes orales de la gamme de produits contenant du mycophénolate mofétil. Les différentes formulations orales ne doivent pas être substituées sans surveillance médicale.

La dose d'initiation recommandée de mycophénolate mofétil pour les patients pédiatriques transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques est de 600 mg/m² (de surface corporelle) administrée par voie orale deux fois par jour (la dose d'initiation quotidienne totale ne doit pas excéder 2 g ou 10 mL de suspension buvable). La dose et la forme pharmaceutique doivent être individualisées sur la base de l'évaluation clinique. Si la dose d'initiation recommandée est bien tolérée mais ne permet pas d'atteindre une immunosuppression cliniquement adéquate chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et hépatiques, la dose peut être augmentée à 900 mg/m² de surface corporelle deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 3 g ou 15 mL de suspension buvable). La dose de maintenance recommandée pour les patients pédiatriques transplantés rénaux reste 600 mg/m² administrée deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g ou 10 mL de suspension buvable).

Le mycophénolate mofétil poudre pour suspension buvable doit être utilisé chez les patients qui n'ont pas la capacité d'avaler des gélules ou comprimés et/ou qui ont une surface corporelle inférieure à 1,25 m² en raison du risque accru d'étouffement. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m², la posologie du mycophénolate mofétil en 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 du mycophénolate mofétil en gélules ou comprimés 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 dose ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire ; cela devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

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 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 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.

Traitements pendant les épisodes de rejet

Adultes

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 en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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 afin d'éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre contenue dans les gélules 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.

4.3 Contre-indications

Le traitement 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 ce médicament 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 immunosupresseur 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 immunosupresseurs, dont le mycophénolate mofétil, 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 immunosupresseurs. 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. L'acide mycophénolique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosupresseurs. Pour

certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétيل par un autre immunosupresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par mycophénolate mofétيل, présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée, en tenant compte des effets cytostatiques puissants de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par mycophénolate mofétيل en association avec d'autres immunosupresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétيل par un autre immunosupresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires.

Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée au traitement lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, 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 mycophénolate mofétيل.

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

Les patients traités par mycophénolate mofétيل doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme d'insuffisance médullaire.

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

Le mycophénolate 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 qui interfèrent avec la recirculation liée au 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 du mycophénolate et de son efficacité (voir également rubrique 4.5).

Il est recommandé de ne pas administrer le mycophénolate mofétيل en même temps que l'azathioprine, car cette association n'a pas été étudiée.

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

Suivi thérapeutique pharmacologique

Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques, ajout ou suppression d'un médicament entraînant une interaction).

Populations particulières

Population pédiatrique

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques.
- Des affections hématologiques et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques. Cela concerne les enfants de moins de 6 ans en comparaison avec des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux.
- Une numération sanguine doit être réalisée toutes les semaines durant le premier mois de traitement chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, puis deux fois par mois durant le second et le troisième mois de traitement, puis tous les mois durant la première année de traitement. En cas de développement d'une neutropénie, il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le mycophénolate mofétيل.
- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Le traitement doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'une maladie grave et active du système digestif.

Patients âgés

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 mofétيل pendant la grossesse. C'est pourquoi, le traitement 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 par mycophénolate mofétil. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate mofétil 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 par mycophénolate mofétil, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement, 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 mofétil. 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 mofétil.

Teneur en sodium

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

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

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

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

Cholestyramine

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g 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 du mycophénolate mofétil pourrait être diminuée.

Ciclosporine A

Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) par le mycophénolate mofétil n'a été observée.

Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec la recirculation liée au 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 mycophénolate mofétil et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétil 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 la recirculation liée au 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 du mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance médicale étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante et peu après l'arrêt du traitement antibiotique.

Norfloxacine et métronidazole

Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque le mycophénolate mofétil était administré, soit en association avec la norfloxacine, soit en association avec le

métronidazole. Cependant, l'association de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de mycophénolate mofétil.

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

Isavuconazole

Une augmentation de l'exposition au MPA ($ASC_{0-\infty}$) de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétil entraîne une diminution des concentrations de MPA d'environ 30 %. Le telmisartan modifie l'élimination du MPA en augmentant l'expression du PPAR gamma (récepteur gamma activé par les proliférateurs de péroxyosomes), ce qui résulte en une augmentation de l'expression et de l'activité de l'isoforme uridine diphosphate glucuronyl transférase 1A9 (UGT1A9). La comparaison des taux de rejet, des taux de perte du greffon ou des profils d'évènements indésirables entre les patients traités par mycophénolate mofétil seul ou en association avec le telmisartan n'a pas mis en évidence de conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique.

Ganciclovir

Du fait d'une part, des résultats d'une étude par administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate mofétil oral et de ganciclovir par voie intraveineuse, et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de l'élimination tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et l'adaptation des doses de mycophénolate mofétil n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par mycophénolate mofétil 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 pharmacodynamie et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

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

Sévélamer

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

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant du mycophénolate mofétil et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif du mycophénolate mofétil, n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses réitérées de mycophénolate mofétil (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 le mycophénolate mofétil (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 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate mofétil. 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; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

Grossesse

Le mycophénolate mofétil 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 (voir rubrique 4.3).

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 le traitement, 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 d'un 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 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 mofétol, comparé à un taux rapporté de 12 et 33 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traités par des immunosupresseurs autres que le mycophénolate mofétol ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétol 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 immunosupresseurs autres que le mycophénolate mofétol).

Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées au mycophénolate en association avec d'autres immunosupresseurs 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 :

- Microptalmie ;
- 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).

Allaitement

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

Hommes

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

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 mofétيل. Les patients en âge de procréer doivent être informés et discuter avec un professionnel de santé qualifié des risques éventuels relatifs à la conception d'un enfant.

Fertilité

Le mycophénolate mofétيل 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 à 3 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois celle obtenue 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 anophthalmie, 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 obtenue 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.

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

Le mycophénolate mofétيل a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement peut provoquer de la somnolence, de la confusion, des étourdissements, des tremblements ou de l'hypotension ; il est donc recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétيل en association avec la ciclosporine et des corticostéroïdes ont été : diarrhées (jusqu'à 52,6 %), leucopénie (jusqu'à 45,8 %), infections bactériennes (jusqu'à 39,9 %) et vomissements (jusqu'à 39,1 %). En outre, il apparaît également que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

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

Tableau 1 Effets indésirables dans des études évaluant le traitement par mycophénolate mofétol chez les adultes et les adolescents, ou issus de la surveillance post-commercialisation

| Effet indésirable | | | |
|---|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
| | Fréquence | Fréquence | Fréquence |
| Infections et infestations | | | |
| Infections bactériennes | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Infections fongiques | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Infections protozoaires | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Infections virales | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) | | | |
| Tumeur bénigne de la peau | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Lymphome | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Trouble lymphoprolifératif | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Tumeur | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Cancer de la peau | Fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | |
| Anémie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Érythroblastopénie | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Insuffisance médullaire | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Ecchymoses | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Leucocytose | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Leucopénie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Pancytopénie | Fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Pseudolymphome | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Thrombocytopénie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | |
| Acidose | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hypercholestérolémie | Très fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hyperglycémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hyperkaliémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hyperlipidémie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hypocalcémie | Fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Hypokaliémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypomagnésémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypophosphatémie | Très fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Hyperuricémie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Goutte | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Perte de poids | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections psychiatriques | | | |
| Etat de confusion | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dépression | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |

| Effet indésirable | | | |
|---|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
| Insomnie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Agitation | Peu fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Anxiété | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Trouble de la pensée | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections du système nerveux | | | |
| Vertiges | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Céphalées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypertonie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Paresthésie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Somnolence | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Tremblements | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Convulsion | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Dysgueusie | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections cardiaques | | | |
| Tachycardie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Affections vasculaires | | | |
| Hypertension | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypotension | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Lymphocèle | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Thrombose veineuse | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Vasodilatation | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | |
| Bronchectasie | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Toux | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dyspnée | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Maladie pulmonaire interstitielle | Peu fréquent | Très rare | Très rare |
| Epanchement pleural | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Fibrose pulmonaire | Très rare | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Distension abdominale | Fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Douleur abdominale | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Colite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Constipation | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Diminution de l'appétit | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Diarrhées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dyspepsie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Oesophagite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Eruption | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Flatulence | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Gastrite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Hémorragie digestive | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ulcère gastro-intestinal | Fréquent | Fréquent | Fréquent |

| Effet indésirable | | | |
|--|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
| Hyperplasie gingivale | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ileus | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ulcération de la bouche | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Nausées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Pancréatite | Peu fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Stomatite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Vomissements | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Affections du système immunitaire | | | |
| Hypersensibilité | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Hypogammaglobulinémie | Peu fréquent | Très rare | Très rare |
| Affections hépatobiliaires | | | |
| Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Augmentation de la lactate deshydrogénase sanguine | Fréquent | Peu fréquent | Très fréquent |
| Augmentation des enzymes hépatiques | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hépatite | Fréquent | Très fréquent | Peu fréquent |
| Hyperbilirubinémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Ictère | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | |
| Acné | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Alopécie | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Rash | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypertrophie cutanée | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | |
| Arthralgie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Faiblesse musculaire | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | |
| Créatinine sanguine augmentée | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Urée sanguine augmentée | Peu fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hématurie | Très fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Altération de la fonction rénale | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | |
| Asthénie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Frissons | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Oedème | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hernie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Malaise | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Douleur | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Fièvre | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes

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

Infections

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

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

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

Affections gastro-intestinales

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

Hypersensibilité

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

Grossesse, puerperium et conditions périnatales

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

Affections congénitales

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique

Le type et la fréquence des effets indésirables ont été évalués dans une étude clinique à long terme, incluant 33 patients pédiatriques transplantés rénaux, âgés de 3 ans à 18 ans, ayant reçu 23 mg/kg de mycophénolate mofétيل par voie orale, deux fois par jour. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez ces 33 enfants et adolescents était similaire à celui observé chez les receveurs adultes d'allograftes d'organes solides.

Des observations similaires ont été faites dans une autre étude clinique, qui a recruté 100 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de 1 an à 18 ans. Le type et la fréquence des effets indésirables chez les patients ayant reçu de 600 mg/m², jusqu'à 1 g/m² de mycophénolate mofétيل par voie orale deux fois par jour, étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétيل deux fois par jour. Un résumé des effets indésirables les plus fréquents est présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 Résumé des effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une étude évaluant le traitement par mycophénolate mofétيل chez 100 patients pédiatriques transplantés rénaux (posologie en fonction de l'âge/de la surface corporelle [600 mg/m², jusqu'à 1 g/m² deux fois par jour])

| Effet indésirable (MedDRA) | <6 ans (n=33) | 6-11 ans (n=34) | 12-18 ans (n=33) |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Classe de systèmes d'organes | | | |
| Infections et infestations | Très fréquent (48,5%) | Très fréquent (44,1%) | Très fréquent (51,5%) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | |
| Leucopénie | Très fréquent (30,3%) | Très fréquent (29,4%) | Très fréquent (12,1%) |
| Anémie | Très fréquent (51,5%) | Très fréquent (32,4%) | Très fréquent (27,3%) |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Diarrhées | Très fréquent (87,9%) | Très fréquent (67,6%) | Très fréquent (30,3%) |
| Vomissements | Très fréquent (69,7%) | Très fréquent (44,1%) | Très fréquent (36,4%) |

Sur la base de données limitées de sous-ensembles (c'est-à-dire 33 patients sur 100), une fréquence plus élevée des diarrhées sévères (fréquent, 9,1 %) et des candidoses cutanéo-muqueuses (très fréquent, 21,2 %) a été constatée chez les enfants de moins de 6 ans par rapport à la cohorte pédiatrique plus âgée dans laquelle aucun cas de diarrhée sévère n'a été rapporté (0,0 %) et où les candidoses cutanéo-muqueuses étaient fréquentes (7,5 %).

La revue de la littérature médicale disponible sur les patients pédiatriques transplantés hépatiques et cardiaques montre que le type et la fréquence des effets indésirables rapportés sont équivalents avec ceux observés chez les patients pédiatriques et adultes après une transplantation rénale.

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés (voir rubrique 4.4) :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques,
- Des affections du sang et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques âgés de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux,
- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Les patients transplantés rénaux âgés de moins de 2 ans peuvent présenter un risque plus élevé d'infections et d'événements respiratoires que les patients plus âgés. Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution en raison du nombre très limité de cas post-commercialisation concernant les mêmes patients souffrant d'infections multiples.

En cas d'effets indésirables, une réduction temporaire de la dose ou une interruption de traitement peuvent être considérées si cela est jugé cliniquement nécessaire.

Patients âgés

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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 la grande majorité de ces cas, soit aucun effet indésirable n'a été rapporté soit ils reflétaient le profil de sécurité connu du produit et ont eu une issue favorable. Cependant, des effets indésirables graves isolés, incluant un cas d'issue fatale, ont été observés depuis la commercialisation.

Il est attendu qu'un surdosage par le mycophénolate mofétil puisse conduire à une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myelosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par mycophénolate mofétil 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-morpholinoéthylique du MPA. Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ; 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.

En plus de son inhibition de l'IMPDH et de la privation de lymphocytes qui en résulte, le MPA influence également les points de contrôle cellulaires responsables de la programmation métabolique des lymphocytes. Il a été démontré, en utilisant des cellules T CD4+ humaines, que le MPA déplace les activités transcriptionnelles dans les lymphocytes d'un état prolifératif à des processus cataboliques pertinents pour le métabolisme et la survie conduisant à un état anergique des cellules T, où les cellules deviennent insensibles à leur antigène spécifique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation présystémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil, mise en évidence par la diminution du risque de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94 % de celle du mycophénolate mofétil administré par voie intraveineuse.

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 de la recirculation liée au 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.

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).

Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo*, MPAG est reconvertis en MPA libre via la

recirculation liée au 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 mycophénolate mofétil (diarrhées, leucopénie).

Elimination

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 la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament, les chélateurs des acides biliaires tels que la cholestyramine diminuent l'ASC 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'excration 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.

La recirculation liée au cycle entéro-hépatique interfère avec la détermination précise des paramètres de disposition du MPA ; seules les valeurs apparentes peuvent être indiquées. Chez des volontaires sains et des patients atteints d'une maladie auto-immune, des valeurs de clairance approximatives de 10,6 L/h et 8,27 L/h respectivement et des valeurs de demi-vie de 17h ont été observées. Chez les transplantés, les valeurs moyennes de clairance étaient plus élevées (intervalle 11,9 – 34,9 L/h) et les valeurs moyennes de demi-vie plus courtes (5 – 11 h) avec peu de différence entre les patients transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Chez chaque patient, ces paramètres d'élimination varient en fonction du type de co-traitement avec d'autres immunosuppresseurs, du temps post-transplantation, de la concentration plasmatique d'albumine et de la fonction rénale. Ces facteurs expliquent pourquoi une exposition réduite au mycophénolate est observée lorsque le mycophénolate mofétil est co-administré avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5) et pourquoi les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparé à ce qui est observé immédiatement après la transplantation.

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 du mycophénolate mofétil.

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 ces processus sont probablement fonction du type d'affection. Une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

Population pédiatrique

Chez 33 enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, il a été établi que la dose susceptible de fournir une ASC_{0-12h} du MPA la plus proche de l'exposition cible de 27,2 h·mg/L était de 600 mg/m² et que les doses calculées sur la base de la surface corporelle estimée réduisaient la variabilité interindividuelle (coefficient de variation (CV)) d'environ 10 %. Par conséquent, la posologie basée sur la surface corporelle est préférable à celle basée sur le poids corporel.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 55 enfants transplantés rénaux (âgés de 1 an à 18 ans) ayant reçu de 600 mg/m² à 1 g/m² de mycophénolate mofétil par voie orale deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post-transplantation comme indiqué dans le Tableau 3 ci-dessous. Quel que soit le groupe d'âge pédiatrique considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post-transplantation.

Pour les patients pédiatriques transplantés hépatiques, une étude en ouvert sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du mycophénolate mofétil par voie orale a inclus 7 patients évaluables avec un traitement concomitant par ciclosporine et corticostéroïdes. La dose prévue pour atteindre une exposition de 58 h·mg/L dans la période stable post-transplantation a été estimée. L'ASC_{0-12h} moyenne ± écart type (ajustée à la dose de 600 mg/m²) était 47,0±21,8 h·mg/L, la C_{max} ajustée était 14,5±4,21 mg/L, avec un temps médian à la concentration maximum de 0,75 h. Pour atteindre l'ASC_{0-12h} cible de 58 h·mg/L dans la période post-transplantation tardive, une dose comprise entre 740 et 806 mg/m² deux fois par jour aurait donc été nécessaire dans la population de l'étude.

Une comparaison des valeurs de l'ASC du MPA normalisées en fonction de la dose (à 600 mg/m²) chez 12 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de moins de 6 ans, à 9 mois post-transplantation, avec celles de 7 patients pédiatriques transplantés hépatiques [âge médian : 17 mois (intervalle : 10 à 60 mois à l'inclusion)] à 6 mois et plus post-transplantation, a montré qu'à la même dose, les valeurs de l'ASC étaient en moyenne 23 % plus faible chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques par rapport aux patients pédiatriques transplantés rénaux. Cela est en accord avec la nécessité d'une posologie plus élevée chez les patients adultes transplantés hépatiques en comparaison aux patients adultes transplantés rénaux pour atteindre la même exposition.

Chez des patients adultes transplantés auxquels on a administré la même dose de mycophénolate mofétil, l'exposition au MPA était similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés cardiaques. En accord avec la similarité établie pour l'exposition au MPA entre les patients pédiatriques transplantés rénaux et les patients adultes transplantés rénaux, à leurs doses respectivement approuvées, les données existantes permettent de conclure que l'exposition au MPA à la dose recommandée est similaire chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et chez les patients adultes transplantés cardiaques.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques moyens calculés du MPA en fonction de l'âge et de la durée post-transplantation (rénale)

| Groupe d'âge (n) | Cmax ajustée mg/L ^A moyenne ± écart type | ASC ₀₋₁₂ ajustée h·mg/L moyenne ± écart type (IC) ^A |
|--------------------------------------|--|--|
| Jour 7 | | |
| <6 ans (17) | 13,2±7,16 | 27,4±9,54 (22,8-31,9) |
| De 6 ans à <12 ans (16) | 13,1±6,30 | 33,2±12,1 (27,3-39,2) |
| 12 à 18 ans (21) | 11,7±10,7 | 26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D |
| Valeur p ^B | - | - |
| <2 ans ^C (6) | 10,3±5,80 | 22,5±6,68 (17,2-27,8) |
| >18 ans (141) | | 27,2±11,6 |
| Mois 3 | | |
| <6 ans (15) | 22,7±10,1 | 49,7±18,2 |
| De 6 ans à <12 ans (14) ^E | 27,8±14,3 | 61,9±19,6 |
| 12 à 18 ans (17) | 17,9±9,57 | 53,6±20,2 ^F |
| Valeur p ^B | - | - |
| <2 ans ^C (4) | 23,8±13,4 | 47,4±14,7 |
| >18 ans (104) | | 50,3±23,1 |
| Mois 9 | | |
| <6 ans (12) | 30,4±9,16 | 60,9±10,7 |
| De 6 ans à <12 ans (11) | 29,2±12,6 | 66,8±21,2 |
| 12 à 18 ans (14) | 18,1±7,29 | 56,7±14,0 |
| Valeur p ^B | 0,004 | - |
| <2 ans ^C (4) | 25,6±4,25 | 55,8±11,6 |
| >18 ans (70) | | 53,5±18,3 |

ASC_{0-12h} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre le temps 0 h et le temps 12 h ; IC=intervalle de confiance; C_{max}=concentration maximum; MPA=acide mycophénolique; n=nombre de patients.

^A Dans les groupes d'âge pédiatrique, la C_{max} et l'ASC_{0-12h} sont ajustées à une dose de 600 mg/m² (intervalles de confiance à 95% (ICs) pour l'ASC_{0-12h} à Jour 7 uniquement) ; dans le groupe adulte l'ASC_{0-12h} est ajustée à la dose de 1 g.

^B La valeur p représente les valeurs combinées pour les trois groupes d'âge pédiatrique, et n'est notée que si elle est significative (p <0,05)

^C Le groupe d'âge <2 ans est un sous-groupe du groupe d'âge <6 ans : aucune comparaison statistique n'a été réalisée.

^D n=20.

^E Les données pour un patient n'étaient pas disponibles en raison d'une erreur d'échantillonnage.

^F n=16.

Sujets âgés

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

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec le mycophénolate mofétيل 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 0,20 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative du mycophénolate mofétيل 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 à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétيل (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétيل n'était pas tumorigène. La dose la plus forte testée dans les études de cancérogénicité 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 à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose 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 mofétيل est potentiellement capable d'induire des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être liés au mode d'action pharmacodynamique, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides dans les cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, mettant en évidence la mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.

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 anophthalmie, 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 reins ectopiques, hernie ombilicale ou diaphragmatique), en l'absence de toxicité 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 mofétيل 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 mofétيل chez l'animal correspond aux effets secondaires observés chez l'homme au cours des essais cliniques, ce qui renforce la pertinence des données de sécurité pour la population de patients (voir rubrique 4.8).

Evaluation du risque environnemental (ERE)

Les études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que la substance active, le MPA, peut présenter un risque pour les nappes phréatiques via la filtration sur berges.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules de CellCept

amidon de maïs prégélatinisé,
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),
dioxyde de titane (E 171),
oxyde de fer noir (E 172),
hydroxyde de potassium,
gomme laque.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium)

CellCept 250 mg gélules : boîte de 100 gélules (en plaquette thermoformée de 10)
boîte de 300 gélules (en plaquette thermoformée de 10)
emballage multiple contenant 300 (3 boîtes de 100) gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/96/005/001 (100 gélules)

EU/1/96/005/003 (300 gélules)

EU/1/96/005/007 (300 (3x100) gélules en emballage multiple)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 des médicaments <https://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 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

Poudre blanche à blanc cassé

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 adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale ou hépatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

ATTENTION : LA SOLUTION POUR PERfusion DE CELLCEPT NE DOIT JAMAIS ÊTRE ADMINISTREE 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 (mycophénolate mofétil) 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être administrée dans les 24 heures suivant la greffe.

Adultes

Transplantation rénale

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

Transplantation hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du mycophénolate mofétil pour perfusion utilisé en pédiatrie n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles avec le mycophénolate mofétil pour perfusion chez les transplantés rénaux et hépatiques. Par conséquent, les indications pédiatriques sont uniquement couvertes par les formes orales des produits contenant du mycophénolate mofétil.

Utilisation chez les populations particulières

Patients âgés

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

Traitemennt pendant les épisodes de rejet

Adultes

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.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Après la reconstitution à une concentration de 6 mg/mL, le mycophénolate mofétil 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 mycophénolate mofétil 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

Le traitement 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 ce médicament ont été observées (voir rubrique 4.8).
- chez les patients qui sont allergiques au polysorbate 80.
- 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 immunsupresseur 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 immunsupresseurs, dont le mycophénolate mofétil, 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 immunsupresseurs. 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. L'acide mycophénolique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunsupresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétil par un autre immunsupresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par mycophénolate mofétil, présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée, en tenant compte des effets cytostatiques puissants de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par mycophénolate mofétيل en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétيل par un autre immunosuppresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires.

Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée au traitement lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, 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 mycophénolate mofétيل.

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

Les patients traités par mycophénolate mofétيل doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicable, tout saignement ou tout autre symptôme d'insuffisance médullaire.

Les patients doivent être avertis que, pendant le traitement par mycophénolate mofétيل, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il faut éviter les vaccins vivants atténusés (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 mycophénolate mofétيل a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation. Le traitement doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

Le mycophénolate 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 qui interfèrent avec la recirculation liée au 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 du mycophénolate et de son efficacité (voir également rubrique 4.5). Une certaine recirculation entéro-hépatique est prévisible après l'administration intraveineuse de mycophénolate mofétيل.

Il est recommandé de ne pas administrer le mycophénolate mofétيل en même temps que l'azathioprine, car cette association n'a pas été étudiée.

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

Suivi thérapeutique pharmacologique

Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques, ajout ou suppression d'un médicament entraînant une interaction).

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 mofétيل pendant la grossesse. C'est pourquoi, le traitement 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 par mycophénolate mofétيل. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate mofétيل 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 mofétيل 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 par mycophénolate mofétيل, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement ; 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 mofétil.

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 mofétil.

Teneur en polysorbate

Ce médicament contient 25 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Teneur en sodium

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

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 la recirculation liée au cycle entéro-hépatique (tels que la cholestyramine, la ciclosporine A, les antibiotiques)

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

Cholestyramine

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g 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 du mycophénolate mofétil pourrait être diminuée.

Ciclosporine A

Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) par le mycophénolate mofétil n'a été observée.

Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec la recirculation liée au 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 mycophénolate mofétil et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétil 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 la recirculation liée au 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 du mycophénolate mofétil 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 méttronidazole

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

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

Isavuconazole

Une augmentation de l’exposition au MPA ($ASC_{0-\infty}$) de 35 % a été observée lors de l’administration concomitante de l’isavuconazole.

Telmisartan

L’administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétil entraîne une diminution des concentrations de MPA d’environ 30 %. Le telmisartan modifie l’élimination du MPA en augmentant l’expression du PPAR gamma (récepteur gamma activé par les proliférateurs de péroxysones), ce qui résulte en une augmentation de l’expression et de l’activité de l’isoforme uridine diphosphate glucuronyl transférase 1A9 (UGT1A9). La comparaison des taux de rejet, des taux de perte du greffon ou des profils d’événements indésirables entre les patients traités par mycophénolate mofétil seul ou en association avec le telmisartan n’a pas mis en évidence de conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique.

Ganciclovir

Du fait d’une part, des résultats d’une étude par administration d’une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate mofétil oral et de ganciclovir par voie intraveineuse, et d’autre part, des effets connus de l’insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l’administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de l’élimination tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n’est prévisible et l’adaptation des doses de mycophénolate

mofétol n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par mycophénolate mofétol 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 pharmacodynamie et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétol (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

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

Sévélamer

Une diminution de la C_{max} et de l' ASC_{0-12} du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétol et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer le mycophénolate mofétol 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 du mycophénolate mofétol avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques, recevant du mycophénolate mofétol et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif du mycophénolate mofétol, 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 réitérées de mycophénolate mofétol (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 le mycophénolate mofétol (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 mofétol chez le singe entraîne une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC du MPAG plasmatique. D'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent donc entrer en compétition avec le MPAG, d'où une possible augmentation de la concentration plasmatique de MPAG ou de l'autre substance soumise à la sécrétion tubulaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate mofétol. 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 ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

Grossesse

Le mycophénolate mofétيل 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 (voir rubrique 4.3).

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 le traitement, 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 d'un 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 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 mofétيل, 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 mofétيل ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétيل 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 mofétيل).

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

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

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées :

- Microptalmie ;
- 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).

Allaitement

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

Hommes

Les données cliniques limitées disponibles 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 et discuter avec un professionnel de santé qualifié des risques éventuels relatifs à la conception d'un enfant.

Fertilité

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 à 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 anophthalmie, 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.

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

Le mycophénolate mofétil a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement peut provoquer de la somnolence, de la confusion, des étourdissements, des tremblements ou de l'hypotension ; il est donc recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétil en association avec la ciclosporine et des corticostéroïdes ont été : diarrhées

(jusqu'à 52,6 %), leucopénie (jusqu'à 45,8 %), infections bactériennes (jusqu'à 39,9 %) et vomissements (jusqu'à 39,1 %). En outre, il apparaît également que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

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

Tableau 1 Effets indésirables dans des études évaluant le traitement par mycophénolate mofétol chez les adultes et les adolescents, ou issus de la surveillance post-commercialisation

| Effet indésirable | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques |
|---|---------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Fréquence | Fréquence |
| Infections et infestations | | |
| Infections bactériennes | Très fréquent | Très fréquent |
| Infections fongiques | Fréquent | Très fréquent |
| Infections protozoaires | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Infections virales | Très fréquent | Très fréquent |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) | | |
| Tumeur bénigne de la peau | Fréquent | Fréquent |
| Lymphome | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Trouble lymphoprolifératif | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Tumeur | Fréquent | Fréquent |
| Cancer de la peau | Fréquent | Peu fréquent |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Anémie | Très fréquent | Très fréquent |
| Erythroblastopénie | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Insuffisance médullaire | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Ecchymoses | Fréquent | Fréquent |
| Leucocytose | Fréquent | Très fréquent |
| Leucopénie | Très fréquent | Très fréquent |
| Pancytopenie | Fréquent | Fréquent |
| Pseudolymphome | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Thrombocytopenie | Fréquent | Très fréquent |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Acidose | Fréquent | Fréquent |
| Hypercholestérolémie | Très fréquent | Fréquent |
| Hyperglycémie | Fréquent | Très fréquent |
| Hyperkaliémie | Fréquent | Très fréquent |
| Hyperlipidémie | Fréquent | Fréquent |
| Hypocalcémie | Fréquent | Très fréquent |

| Effet indésirable | | |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques |
| Hypokaliémie | Fréquent | Très fréquent |
| Hypomagnésémie | Fréquent | Très fréquent |
| Hypophosphatémie | Très fréquent | Très fréquent |
| Hyperuricémie | Fréquent | Fréquent |
| Goutte | Fréquent | Fréquent |
| Perte de poids | Fréquent | Fréquent |
| Affections psychiatriques | | |
| Etat de confusion | Fréquent | Très fréquent |
| Dépression | Fréquent | Très fréquent |
| Insomnie | Fréquent | Très fréquent |
| Agitation | Peu fréquent | Fréquent |
| Anxiété | Fréquent | Très fréquent |
| Trouble de la pensée | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections du système nerveux | | |
| Vertiges | Fréquent | Très fréquent |
| Céphalées | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypertonie | Fréquent | Fréquent |
| Paresthésie | Fréquent | Très fréquent |
| Somnolence | Fréquent | Fréquent |
| Tremblements | Fréquent | Très fréquent |
| Convulsion | Fréquent | Fréquent |
| Dysgueusie | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections cardiaques | | |
| Tachycardie | Fréquent | Très fréquent |
| Affections vasculaires | | |
| Hypertension | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypotension | Fréquent | Très fréquent |
| Lymphocèle | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Thrombose veineuse | Fréquent | Fréquent |
| Vasodilatation | Fréquent | Fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| Bronchectasie | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Toux | Très fréquent | Très fréquent |
| Dyspnée | Très fréquent | Très fréquent |
| Maladie pulmonaire interstitielle | Peu fréquent | Très rare |
| Epanchement pleural | Fréquent | Très fréquent |
| Fibrose pulmonaire | Très rare | Peu fréquent |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Distension abdominale | Fréquent | Très fréquent |
| Douleur abdominale | Très fréquent | Très fréquent |
| Colite | Fréquent | Fréquent |
| Constipation | Très fréquent | Très fréquent |
| Diminution de l'appétit | Fréquent | Très fréquent |

| Effet indésirable | | |
|--|----------------------------|--------------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques |
| Diarrhées | Très fréquent | Très fréquent |
| Dyspepsie | Très fréquent | Très fréquent |
| Oesophagite | Fréquent | Fréquent |
| Eructation | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Flatulence | Fréquent | Très fréquent |
| Gastrite | Fréquent | Fréquent |
| Hémorragie digestive | Fréquent | Fréquent |
| Ulcère gastro-intestinal | Fréquent | Fréquent |
| Hyperplasie gingivale | Fréquent | Fréquent |
| Ileus | Fréquent | Fréquent |
| Ulcération de la bouche | Fréquent | Fréquent |
| Nausées | Très fréquent | Très fréquent |
| Pancréatite | Peu fréquent | Fréquent |
| Stomatite | Fréquent | Fréquent |
| Vomissements | Très fréquent | Très fréquent |
| Affections du système immunitaire | | |
| Hypersensibilité | Peu fréquent | Fréquent |
| Hypogammaglobulinémie | Peu fréquent | Très rare |
| Affections hépatobiliaires | | |
| Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques | Fréquent | Fréquent |
| Augmentation de la lactate deshydrogénase sanguine | Fréquent | Peu fréquent |
| Augmentation des enzymes hépatiques | Fréquent | Très fréquent |
| Hépatite | Fréquent | Très fréquent |
| Hyperbilirubinémie | Fréquent | Très fréquent |

| Effet indésirable | | |
|--|----------------------------|--------------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques |
| Ictère | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Acné | Fréquent | Fréquent |
| Alopécie | Fréquent | Fréquent |
| Rash | Fréquent | Très fréquent |
| Hypertrophie cutanée | Fréquent | Fréquent |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | |
| Arthralgie | Fréquent | Fréquent |
| Faiblesse musculaire | Fréquent | Fréquent |
| Affections du rein et des voies urinaires | | |
| Créatinine sanguine augmentée | Fréquent | Très fréquent |
| Urée sanguine augmentée | Peu fréquent | Très fréquent |
| Hématurie | Très fréquent | Fréquent |
| Altération de la fonction rénale | Fréquent | Très fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Asthénie | Très fréquent | Très fréquent |
| Frissons | Fréquent | Très fréquent |
| Oedème | Très fréquent | Très fréquent |
| Hernie | Fréquent | Très fréquent |
| Malaise | Fréquent | Fréquent |
| Douleur | Fréquent | Très fréquent |
| Fièvre | Très fréquent | Très fréquent |
| Syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines | Peu fréquent | Peu fréquent |

Les effets indésirables attribuables à une perfusion intraveineuse périphérique étaient phlébite et thrombose, tous les deux observés chez 4% des patients traités avec CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes

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

Infections

Tous les patients traités par immunosuppresseurs présentent un risque important de développer des infections bactériennes, virales et fongiques (certaines pouvant avoir une issue fatale), y compris celles dues à des agents opportunistes et à la réactivation d'une infection virale latente. Ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression (voir rubrique 4.4). Les infections les plus graves ont été les suivantes : septicémie, péritonite, méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Chez les patients recevant du mycophénolate mofétيل (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux et hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéo-muqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès.

Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %. Des cas de néphropathie à virus BK ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont le mycophénolate mofétيل.

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

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

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

Affections gastro-intestinales

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

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant angioédème 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 mofétيل, surtout au cours du premier trimestre, voir rubrique 4.6.

Affections congénitales

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

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

Populations particulières

Patients âgés

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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 effet indésirable n'a été rapporté. Dans les cas de surdosage au cours desquels des effets indésirables ont été rapportés, les effets reflétaient le profil de sécurité connu du produit.

Il est attendu qu'un surdosage par le mycophénolate mofétil puisse conduire à une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myelosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par mycophénolate mofétil 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 mofétيل est l'ester 2-morpholinoéthylique du MPA. Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ; 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.

En plus de son inhibition de l'IMPDH et de la privation de lymphocytes qui en résulte, le MPA influence également les points de contrôle cellulaires responsables de la programmation métabolique des lymphocytes. Il a été démontré, en utilisant des cellules T CD4+ humaines, que le MPA déplace les activités transcriptionnelles dans les lymphocytes d'un état prolifératif à des processus cataboliques pertinents pour le métabolisme et la survie conduisant à un état anergique des cellules T, où les cellules deviennent insensibles à leur antigène spécifique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

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

Du fait de la recirculation liée au 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 mofétيل 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.

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 Cmax 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).

Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo*, MPAG est reconvertis en MPA libre via la recirculation liée au 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 mycophénolate mofétيل (diarrhées, leucopénie).

Elimination

Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme de MPA (< 1 % de la dose). Une dose de mycophénolate mofétيل 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 la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du

médicament, les chélateurs des acides biliaires tels que la cholestyramine diminuent l'ASC 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.

La recirculation liée au cycle entéro-hépatique interfère avec la détermination précise des paramètres de disposition du MPA ; seules les valeurs apparentes peuvent être indiquées. Chez des volontaires sains et des patients atteints d'une maladie auto-immune, des valeurs de clairance approximatives de 10,6 L/h et 8,27 L/h respectivement et des valeurs de demi-vie de 17h ont été observées. Chez les transplantés, les valeurs moyennes de clairance étaient plus élevées (intervalle 11,9 – 34,9 L/h) et les valeurs moyennes de demi-vie plus courtes (5 – 11 h) avec peu de différence entre les patients transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Chez chaque patient, ces paramètres d'élimination varient en fonction du type de co-traitement avec d'autres immunosuppresseurs, du temps post-transplantation, de la concentration plasmatique d'albumine et de la fonction rénale. Ces facteurs expliquent pourquoi une exposition réduite au mycophénolate est observée lorsque le mycophénolate mofétil est co-administré avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5) et pourquoi les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparé à ce qui est observé immédiatement après la transplantation.

Equivalence avec la forme orale

Les valeurs de l'ASC du MPA obtenues après administration de 1 g deux fois par jour de mycophénolate mofétil par voie intraveineuse chez les transplantés rénaux dans la phase immédiate post-transplantation sont comparables à celles observées après administration par voie orale de 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Chez les transplantés hépatiques, après administration de 1 g de mycophénolate mofétil pour perfusion 2 fois par jour suivi de 1,5 g de mycophénolate mofétil 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 mycophénolate mofétil 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/1,73 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 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 du mycophénolate mofétil.

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 ces processus sont probablement fonction du type d'affection. Une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

Sujets âgés

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

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec le mycophénolate mofétil 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 0,20 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative du mycophénolate mofétil sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'était pas tumorigène. La dose la plus forte testée dans les études de cancérogénicité 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 à la dose recommandée 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 dans les cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, mettant en évidence la mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.

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 anophthalmie, 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 reins ectopiques, hernie ombilicale ou diaphragmatique), en l'absence de toxicité chez la mère. L'exposition systémique observée à ces doses est environ inférieure ou égale à la moitié de celle obtenue 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 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 chez l'homme au cours des essais cliniques, ce qui renforce la pertinence des données de sécurité pour la population de patients (voir rubrique 4.8).

Evaluation du risque environnemental (ERE)

Les études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que la substance active, le MPA, peut présenter un risque pour les nappes phréatiques via la filtration sur berges.

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 débuter 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 gris 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 débuter plus de 3 heures après la reconstitution et la dilution du médicament. Conserver les solutions entre 15 °C et 30 °C.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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 RENOUVELLEMENT 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 des médicaments <https://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 mofétيل dans 110 g de poudre pour suspension buvable. 5 mL de la suspension reconstituée contiennent 1 g de mycophénolate mofétيل.

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 adultes et pédiatriques (de 1 an à 18 ans) 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 doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

Posologie

Adultes

Transplantation rénale

Le traitement avec 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 administrée deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), soit 5 mL de suspension buvable 2 fois par jour.

Transplantation cardiaque

Le traitement doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g administrée deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Transplantation hépatique

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

Population pédiatrique (de 1 an à 18 ans)

Les informations sur les posologies pédiatriques de cette rubrique s'appliquent à l'ensemble des formes orales de la gamme de produits contenant du mycophénolate mofétيل. Les différentes formulations orales ne doivent pas être substituées sans surveillance médicale.

La dose d'initiation recommandée de mycophénolate mofétol pour les patients pédiatriques transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques est de 600 mg/m² (de surface corporelle) administrée par voie orale deux fois par jour (la dose d'initiation quotidienne totale ne doit pas excéder 2 g ou 10 mL de suspension buvable).

La dose et la forme pharmaceutique doivent être individualisées sur la base de l'évaluation clinique. Si la dose d'initiation recommandée est bien tolérée mais ne permet pas d'atteindre une immunosuppression cliniquement adéquate chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et hépatiques, la dose peut être augmentée à 900 mg/m² de surface corporelle deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 3 g ou 15 mL de suspension buvable). La dose de maintenance recommandée pour les patients pédiatriques transplantés rénaux reste 600 mg/m² administrée deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g ou 10 mL de suspension buvable).

Le mycophénolate mofétol poudre pour suspension buvable doit être utilisé chez les patients qui n'ont pas la capacité d'avaler des gélules ou comprimés et/ou qui ont une surface corporelle inférieure à 1,25 m² en raison du risque accru d'étouffement. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m², la posologie du mycophénolate mofétol en 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 du mycophénolate mofétol en gélules ou comprimés 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 dose ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire ; cela devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

Le tableau ci-dessous montre, pour une « plage » de surface corporelle, la conversion de la dose (mg) en volume (mL) en utilisant la seringue pour administration orale.

Tableau 1 Conversion de la dose (mg) en volume (mL) de suspension buvable (1 g/ 5 mL) en utilisant la seringue pour administration orale

| Plage de surface corporelle 600 mg/m ² | | | Plage de surface corporelle 900 mg/m ² | | |
|---|---|--|---|---|--|
| Surface corporelle de l'enfant (m ²) ^A | Dose totale à prendre en deux prises journalières | | Surface corporelle de l'enfant (m ²) ^A | Dose totale à prendre en deux prises journalières | |
| | mg | mL (avec la seringue pour administration orale) | | mg | mL (avec la seringue pour administration orale) |
| 0,5 | 300 | 1,5 | 0,5 | 450 | 2,25 |
| 0,58 | 350 | 1,75 | 0,56 | 500 | 2,5 |
| 0,67 | 400 | 2,0 | 0,61 | 550 | 2,75 |
| 0,75 | 450 | 2,25 | 0,67 | 600 | 3,0 |
| 0,83 | 500 | 2,5 | 0,72 | 650 | 3,25 |
| 0,92 | 550 | 2,75 | 0,78 | 700 | 3,5 |
| 1,0 | 600 | 3,0 | 0,89 | 800 | 4,0 |
| 1,08 | 650 | 3,25 | 1,0 | 900 | 4,5 |
| 1,17 | 700 | 3,5 | 1,11 | 1000 | 5,0 ^B |
| 1,25 | 750 | 3,75 | 1,22 | 1100 | 5,5 ^B |
| 1,33 | 800 | 4,0 | 1,33 | 1200 | 6,0 ^B |

Le tableau illustre les doses et volumes calculés théoriquement pour les deux schémas posologiques. Comme la seringue pour administration orale n'a que des graduations en 0,25 mL (correspondant chacune à une dose de 50 mg), le volume en mL a été arrondi à la graduation la plus proche.

^Abasée sur la formule de Mosteller pour le calcul de la surface corporelle (SC) :

$$SC (m^2) = \sqrt{(Taille (cm) \times Poids (kg)) / 3600}$$

^B Les doses supérieures à 5 mL doivent être réalisées avec deux prélèvements d'au moins 1 mL. Si cela est possible, pour les patients capables d'avaler, passer aux formes orales solides.

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 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 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.

Traitemen^t pendant les épisodes de rejet

Adultes

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 en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

Le traitement 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 ce médicament 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 immunosupresseur 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 immunosupresseurs, dont le mycophénolate mofétil, 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 immunosupresseurs. 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. L'acide mycophénolique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosupresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétil par un autre immunosupresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par mycophénolate mofétil, présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée, en tenant compte des effets cytostatiques puissants de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosupresseurs. Pour certains de ces patients, le

remplacement du mycophénolate mofétol par un autre immunosupresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires.

Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par mycophénolate mofétol, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée au traitement lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par mycophénolate mofétol, 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 mycophénolate mofétol.

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

Les patients traités par mycophénolate mofétol doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicable, tout saignement ou tout autre symptôme d'insuffisance médullaire.

Les patients doivent être avertis que, pendant le traitement par mycophénolate mofétol, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il faut éviter les vaccins vivants atténus (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 mycophénolate mofétol a entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation. Le traitement doit être administré avec prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

Le mycophénolate 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 immunosupresseurs qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Par exemple si l'on passe de la ciclosporine à des immunosupresseurs dépourvus de cet effet, tels que tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement, cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments qui interfèrent avec la recirculation liée au 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 du mycophénolate et de son efficacité (voir également rubrique 4.5).

Il est recommandé de ne pas administrer le mycophénolate mofétيل en même temps que l'azathioprine, car cette 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 phénylcétонurie (voir rubrique 6.1).

Le rapport bénéfice/risque de l'association du mycophénolate mofétيل 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.

Suivi thérapeutique pharmacologique

Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques, ajout ou suppression d'un médicament entraînant une interaction).

Populations particulières

Population pédiatrique

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques.
- Des affections hématologiques et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques. Cela concerne les enfants de moins de 6 ans en comparaison avec des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux.
- Une numération sanguine doit être réalisée toutes les semaines durant le premier mois de traitement chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, puis deux fois par mois durant le second et le troisième mois de traitement, puis tous les mois durant la première année de traitement. En cas de développement d'une neutropénie, il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le mycophénolate mofétيل.
- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Le traitement doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'une maladie grave et active du système digestif.

Patients âgés

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 mofétيل pendant la grossesse. C'est pourquoi, le traitement 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 par mycophénolate mofétيل. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate mofétيل 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 mofétيل 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 par mycophénolate mofétيل, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement, 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 mofétيل. 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 mofétيل.

Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Teneur en sodium

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

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 mofétيل 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 mofétيل 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 mycophénolate mofétيل. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par mycophénolate mofétيل prenant des IPP par rapport aux patients traités par mycophénolate mofétيل ne prenant pas d'IPP, aucune différence significative n'a été observée. Ces données permettent d'extrapoler cette conclusion à tous les antiacides car la réduction de l'exposition au mycophénolate mofétيل 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 la recirculation liée au cycle entéro-hépatique (tels que la cholestyramine, la ciclosporine A, les antibiotiques)

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique, car l'efficacité du mycophénolate mofétيل pourrait être diminuée.

Cholestyramine

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétيل 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 du mycophénolate mofétيل pourrait être diminuée.

Ciclosporine A

Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) par le mycophénolate mofétيل n'a été observée.

Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec la recirculation liée au 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 mycophénolate mofétيل et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétيل 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 la recirculation liée au 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 du mycophénolate mofétيل 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 méttronidazole

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

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

Isavuconazole

Une augmentation de l'exposition au MPA ($ASC_{0-\infty}$) de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétيل 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 péroxyosomes), ce qui résulte en une augmentation de l'expression et de l'activité de l'isoforme uridine diphosphate glucuronyl transférase 1A9 (UGT1A9). La comparaison des taux de rejet, des taux de perte du greffon ou des profils d'événements indésirables entre les patients traités par mycophénolate mofétيل 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 mofétيل oral et de ganciclovir par voie intraveineuse, et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétيل (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de l'élimination tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et l'adaptation des doses de mycophénolate mofétيل n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par mycophénolate mofétيل 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 pharmacodynamie et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétيل (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

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

Sévélamer

Une diminution de la C_{max} et de l' ASC_{0-12} du MPA de 30 % et 25 % respectivement a été observée lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétيل et de sévélamer sans aucune conséquence clinique (c.-à-d. rejet du greffon). Il est cependant recommandé d'administrer le mycophénolate

mofétيل 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 du mycophénolate mofétيل avec des chélateurs du phosphate autres que le sévélamer.

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant du mycophénolate mofétيل et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif du mycophénolate mofétيل, 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 réitérées de mycophénolate mofétيل (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 le mycophénolate mofétيل (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 mofétيل chez le singe entraîne une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC du MPAG plasmatique. D'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent donc entrer en compétition avec le MPAG, d'où une possible augmentation de la concentration plasmatique de MPAG ou de l'autre substance soumise à la sécrétion tubulaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate mofétيل. 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 ; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

Grossesse

Le mycophénolate mofétيل 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 (voir rubrique 4.3).

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 le traitement, 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 d'un 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 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 mofétol, 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 mofétol ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétol 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 mofétol).

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

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

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées:

- Microptalmie ;
- 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).

Allaitement

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

Hommes

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

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 et discuter avec un professionnel de santé qualifié des risques éventuels relatifs à la conception d'un enfant.

Fertilité

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 à 3 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois celle obtenue 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 anophthalmie, 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 obtenue 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.

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

Le mycophénolate mofétil a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement peut provoquer de la somnolence, de la confusion, des étourdissements, des tremblements ou de l'hypotension ; il est donc recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétil en association avec la ciclosporine et des corticostéroïdes ont été : diarrhées (jusqu'à 52,6 %), leucopénie (jusqu'à 45,8 %), infections bactériennes (jusqu'à 39,9 %) et vomissements (jusqu'à 39,1 %). En outre, il apparaît également que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

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

Tableau 2 Effets indésirables dans des études évaluant le traitement par mycophénolate mofétil chez les adultes et les adolescents, ou issus de la surveillance post-commercialisation

| Effet indésirable | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
|---|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Fréquence | Fréquence | Fréquence |
| Infections et infestations | | | |
| Infections bactériennes | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Infections fongiques | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Infections protozoaires | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Infections virales | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) | | | |
| Tumeur bénigne de la peau | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Lymphome | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Trouble lymphoprolifératif | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Tumeur | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Cancer de la peau | Fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | |
| Anémie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Érythroblastopénie | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Insuffisance médullaire | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Ecchymoses | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Leucocytose | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Leucopénie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Pancytopenie | Fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Pseudolymphome | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Thrombocytopénie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | |
| Acidose | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hypercholestérolémie | Très fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hyperglycémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hyperkaliémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hyperlipidémie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hypocalcémie | Fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Hypokaliémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypomagnésémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypophosphatémie | Très fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Hyperuricémie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Goutte | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Perte de poids | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections psychiatriques | | | |

| Effet indésirable | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
|---|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | | | |
| Etat de confusion | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dépression | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Insomnie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Agitation | Peu fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Anxiété | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Trouble de la pensée | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections du système nerveux | | | |
| Vertiges | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Céphalées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypertonie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Paresthésie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Somnolence | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Tremblements | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Convulsion | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Dysgueusie | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections cardiaques | | | |
| Tachycardie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Affections vasculaires | | | |
| Hypertension | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypotension | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Lymphocèle | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Thrombose veineuse | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Vasodilatation | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | |
| Bronchectasie | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Toux | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dyspnée | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Maladie pulmonaire interstitielle | Peu fréquent | Très rare | Très rare |
| Epanchement pleural | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Fibrose pulmonaire | Très rare | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Distension abdominale | Fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Douleur abdominale | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Colite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Constipation | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Diminution de l'appétit | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Diarrhées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dyspepsie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Oesophagite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Eruption | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Flatulence | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Gastrite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |

| Effet indésirable | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
|--|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | | | |
| Hémorragie digestive | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ulcère gastro-intestinal | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Hyperplasie gingivale | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ileus | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ulcération de la bouche | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Nausées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Pancreatite | Peu fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Stomatite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Vomissements | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Affections du système immunitaire | | | |
| Hypersensibilité | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Hypogammaglobulinémie | Peu fréquent | Très rare | Très rare |
| Affections hépatobiliaires | | | |
| Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Augmentation de la lactate deshydrogénase sanguine | Fréquent | Peu fréquent | Très fréquent |
| Augmentation des enzymes hépatiques | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hépatite | Fréquent | Très fréquent | Peu fréquent |
| Hyperbilirubinémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Ictère | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | |
| Acné | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Alopécie | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Rash | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypertrophie cutanée | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | |
| Arthralgie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Faiblesse musculaire | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | |
| Créatininé sanguine augmentée | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Urée sanguine augmentée | Peu fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hématurie | Très fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Altération de la fonction rénale | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | |
| Asthénie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Frissons | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Oedème | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hernie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Malaise | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Douleur | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Fièvre | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |

| Effet indésirable | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
|--|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | | | |
| Syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes

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

Infections

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

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

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

Affections gastro-intestinales

Les troubles gastro-intestinaux les plus graves ont été des ulcérations et des hémorragies, qui sont des risques connus liés au mycophénolate mofétيل. Des ulcères buccaux, œsophagiens, gastriques, duodénaux et intestinaux, souvent compliqués par une hémorragie, ainsi que des cas d'hématémèse, de méléna et de formes hémorragiques de gastrite et de colite, ont été rapportés fréquemment pendant les

études cliniques pivotales. Les affections gastro-intestinales les plus fréquentes étaient toutefois des diarrhées, des nausées et des vomissements. L'examen par endoscopie de patients présentant des diarrhées liées au mycophénolate mofétيل a révélé des cas isolés d'atrophie villositaire intestinale (voir rubrique 4.4).

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 mofétيل, surtout au cours du premier trimestre, voir rubrique 4.6.

Affections congénitales

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par mycophénolate mofétيل en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique

Le type et la fréquence des effets indésirables ont été évalués dans une étude clinique à long terme, incluant 33 patients pédiatriques transplantés rénaux, âgés de 3 ans à 18 ans, ayant reçu 23 mg/kg de mycophénolate mofétيل par voie orale, deux fois par jour. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez ces 33 enfants et adolescents était similaire à celui observé chez les receveurs adultes d'allogreffe d'organes solides.

Des observations similaires ont été faites dans une autre étude clinique, qui a recruté 100 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de 1 an à 18 ans. Le type et la fréquence des effets indésirables chez les patients ayant reçu de 600 mg/m², jusqu'à 1 g/m² de mycophénolate mofétيل par voie orale deux fois par jour, étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétيل deux fois par jour. Un résumé des effets indésirables les plus fréquents est présenté dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 Résumé des effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une étude évaluant le traitement par mycophénolate mofétيل chez 100 patients pédiatriques transplantés rénaux (posologie en fonction de l'âge/de la surface corporelle [600 mg/m², jusqu'à 1 g/m² deux fois par jour])

| Effet indésirable (MedDRA) | <6 ans (n=33) | 6-11 ans (n=34) | 12-18 ans (n=33) |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Classe de systèmes d'organes | | | |
| Infections et infestations | Très fréquent (48,5%) | Très fréquent (44,1%) | Très fréquent (51,5%) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | |
| Leucopénie | Très fréquent (30,3%) | Très fréquent (29,4%) | Très fréquent (12,1%) |
| Anémie | Très fréquent (51,5%) | Très fréquent (32,4%) | Très fréquent (27,3%) |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Diarrhées | Très fréquent (87,9%) | Très fréquent (67,6%) | Très fréquent (30,3%) |
| Vomissements | Très fréquent (69,7%) | Très fréquent (44,1%) | Très fréquent (36,4%) |

Sur la base de données limitées de sous-ensembles (c'est-à-dire 33 patients sur 100), une fréquence plus élevée des diarrhées sévères (fréquent, 9,1 %) et des candidoses cutanéo-muqueuses (très fréquent, 21,2 %) a été constatée chez les enfants de moins de 6 ans par rapport à la cohorte pédiatrique plus âgée dans laquelle aucun cas de diarrhée sévère n'a été rapporté (0,0 %) et où les candidoses cutanéo-muqueuses étaient fréquentes (7,5 %).

La revue de la littérature médicale disponible sur les patients pédiatriques transplantés hépatiques et cardiaques montre que le type et la fréquence des effets indésirables rapportés sont équivalents avec ceux observés chez les patients pédiatriques et adultes après une transplantation rénale.

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés (voir rubrique 4.4) :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques,
- Des affections du sang et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques âgés de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux,
- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Les patients transplantés rénaux âgés de moins de 2 ans peuvent présenter un risque plus élevé d'infections et d'évènements respiratoires que les patients plus âgés. Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution en raison du nombre très limité de cas post-commercialisation concernant les mêmes patients souffrant d'infections multiples.

En cas d'effets indésirables, une réduction temporaire de la dose ou une interruption de traitement peuvent être considérées si cela est jugé cliniquement nécessaire.

Patients âgés

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage par le mycophénolate mofétيل ont été rapportés au cours d'études cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans la grande majorité de ces cas, soit aucun effet indésirable n'a été rapporté soit ils reflétaient le profil de sécurité connu du produit et ont eu une issue favorable. Cependant, des effets indésirables graves isolés, incluant un cas d'issue fatale, ont été observés depuis la commercialisation.

Il est attendu qu'un surdosage par le mycophénolate mofétيل puisse conduire à une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myelosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par mycophénolate mofétيل 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs ; code ATC : L04AA06

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétيل est l'ester 2-morpholinoéthylique du MPA. Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ; 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.

En plus de son inhibition de l'IMPDH et de la privation de lymphocytes qui en résulte, le MPA influence également les points de contrôle cellulaires responsables de la programmation métabolique des lymphocytes. Il a été démontré, en utilisant des cellules T CD4+ humaines, que le MPA déplace les activités transcriptionnelles dans les lymphocytes d'un état prolifératif à des processus cataboliques pertinents pour le métabolisme et la survie conduisant à un état anergique des cellules T, où les cellules deviennent insensibles à leur antigène spécifique.

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 pré-systémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil, mise en évidence par la diminution du risque de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94 % de celle du mycophénolate mofétil administré par voie intraveineuse. 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 de la recirculation liée au 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. 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).

Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo*, MPAG est reconvertis en MPA libre via la recirculation liée au cycle entéro-hépatique. Un acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire est également formé. L'AcMPAG est pharmacologiquement actif et pourrait être responsable de certains effets indésirables du mycophénolate mofétil (diarrhées, leucopénie).

Elimination

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 la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament, les chélateurs des acides biliaires tels que la cholestyramine diminuent l'ASC 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'excration 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.

La recirculation liée au cycle entéro-hépatique interfère avec la détermination précise des paramètres de disposition du MPA ; seules les valeurs apparentes peuvent être indiquées. Chez des volontaires sains et des patients atteints d'une maladie auto-immune, des valeurs de clairance approximatives de 10,6 L/h et 8,27 L/h respectivement et des valeurs de demi-vie de 17h ont été observées. Chez les transplantés, les valeurs moyennes de clairance étaient plus élevées (intervalle 11,9 – 34,9 L/h) et les valeurs moyennes de demi-vie plus courtes (5 – 11 h) avec peu de différence entre les patients transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Chez chaque patient, ces paramètres d'élimination varient en fonction du type de co-traitement avec d'autres immunosuppresseurs, du temps post-transplantation, de la concentration plasmatique d'albumine et de la fonction rénale. Ces facteurs expliquent pourquoi une exposition réduite au mycophénolate est observée lorsque le mycophénolate mofétil est co-administré avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5) et pourquoi les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparé à ce qui est observé immédiatement après la transplantation.

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 du mycophénolate mofétil.

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 ces processus sont probablement fonction du type d'affection. Une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

Population pédiatrique

Chez 33 enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, il a été établi que la dose susceptible de fournir une ASC_{0-12h} du MPA la plus proche de l'exposition cible de 27,2 h·mg/L était de 600 mg/m² et que les doses calculées sur la base de la surface corporelle estimée réduisaient la variabilité interindividuelle (coefficient de variation, (CV)) d'environ 10 %. Par conséquent, la posologie basée sur la surface corporelle est préférable à celle basée sur le poids corporel.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 55 enfants transplantés rénaux (âgés de 1 an à 18 ans) ayant reçu de 600 mg/m² à 1 g/m² de mycophénolate mofétil par voie orale deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post transplantation comme indiqué dans le Tableau 4 ci-dessous. Quel que soit

le groupe d'âge pédiatrique considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post transplantation.

Pour les patients pédiatriques transplantés hépatiques, une étude en ouvert sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du mycophénolate mofétيل par voie orale a inclus 7 patients évaluables avec un traitement concomitant par ciclosporine et corticostéroïdes. La dose prévue pour atteindre une exposition de 58 h·mg/L dans la période stable post-transplantation a été estimée. L'ASC_{0-12h} moyenne ± écart type (ajustée à la dose de 600 mg/m²) était 47,0±21,8 h·mg/L, la C_{max} ajustée était 14,5±4,21 mg/L, avec un temps médian à la concentration maximum de 0,75 h. Pour atteindre l'ASC_{0-12h} cible de 58 h·mg/L dans la période post-transplantation tardive, une dose comprise entre 740 et 806 mg/m² deux fois par jour aurait donc été nécessaire dans la population de l'étude.

Une comparaison des valeurs de l'ASC du MPA normalisées en fonction de la dose (à 600 mg/m²) chez 12 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de moins de 6 ans, à 9 mois post-transplantation, avec celles de 7 patients pédiatriques transplantés hépatiques [âge médian : 17 mois (intervalle : 10 à 60 mois à l'inclusion)] à 6 mois et plus post-transplantation, a montré qu'à la même dose, les valeurs de l'ASC étaient en moyenne 23 % plus faible chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques par rapport aux patients pédiatriques transplantés rénaux. Cela est en accord avec la nécessité d'une posologie plus élevée chez les patients adultes transplantés hépatiques en comparaison aux patients adultes transplantés rénaux pour atteindre la même exposition.

Chez des patients adultes transplantés auxquels on a administré la même dose de mycophénolate mofétيل, l'exposition au MPA était similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés cardiaques. En accord avec la similarité établie pour l'exposition au MPA entre les patients pédiatriques transplantés rénaux et les patients adultes transplantés rénaux, à leurs doses respectivement approuvées, les données existantes permettent de conclure que l'exposition au MPA à la dose recommandée est similaire chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et chez les patients adultes transplantés cardiaques.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques moyens calculés du MPA en fonction de l'âge et de la durée post-transplantation (rénales)

| Groupe d'âge (n) | C _{max} ajustée mg/L ^A moyenne ± écart type | ASC ₀₋₁₂ ajustée h·mg/L moyenne ± écart type (IC) ^A |
|--------------------------------------|--|--|
| Jour 7 | | |
| <6 ans (17) | 13,2±7,16 | 27,4±9,54 (22,8-31,9) |
| De 6 ans à <12 ans (16) | 13,1±6,30 | 33,2±12,1 (27,3-39,2) |
| 12 à 18 ans (21) | 11,7±10,7 | 26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D |
| Valeur p ^B | - | - |
| <2 ans ^C (6) | 10,3±5,80 | 22,5±6,68 (17,2-27,8) |
| >18 ans (141) | | 27,2±11,6 |
| Mois 3 | | |
| <6 ans (15) | 22,7±10,1 | 49,7±18,2 |
| De 6 ans à <12 ans (14) ^E | 27,8±14,3 | 61,9±19,6 |
| 12 à 18 ans (17) | 17,9±9,57 | 53,6±20,2 ^F |
| Valeur p ^B | - | - |
| <2 ans ^C (4) | 23,8±13,4 | 47,4±14,7 |
| >18 ans (104) | | 50,3±23,1 |

| Groupe d'âge (n) | | Cmax ajustée mg/L ^A moyenne ± écart type | ASC ₀₋₁₂ ajustée h·mg/L moyenne ± écart type (IC) ^A |
|-----------------------|------|--|--|
| Mois 9 | | | |
| <6 ans | (12) | 30,4±9,16 | 60,9±10,7 |
| De 6 ans à <12 ans | (11) | 29,2±12,6 | 66,8±21,2 |
| 12 à 18 ans | (14) | 18,1±7,29 | 56,7±14,0 |
| Valeur p ^B | | 0,004 | - |
| <2 ans ^C | (4) | 25,6±4,25 | 55,8±11,6 |
| >18 ans | (70) | | 53,5±18,3 |

ASC_{0-12h} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre le temps 0 h et le temps 12 h ;
IC=intervalle de confiance; C_{max}=concentration maximum; MPA=acide mycophénolique; n=nombre de patients.

^A Dans les groupes d'âge pédiatrique, la C_{max} et l'ASC_{0-12h} sont ajustées à une dose de 600 mg/m² (intervalles de confiance à 95% (ICs) pour l'ASC_{0-12h} à Jour 7 uniquement) ; dans le groupe adulte l'ASC_{0-12h} est ajustée à la dose de 1 g.

^B La valeur p représente les valeurs combinées pour les trois groupes d'âge pédiatrique, et n'est notée que si elle est significative (p <0,05)

^C Le groupe d'âge <2 ans est un sous-groupe du groupe d'âge <6 ans : aucune comparaison statistique n'a été réalisée.

^D n=20.

^E Les données pour un patient n'étaient pas disponibles en raison d'une erreur d'échantillonnage.

^F n=16.

Sujets âgés

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

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec le mycophénolate mofétil 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 0,20 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative du mycophénolate mofétil sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'était pas tumorigène. La dose la plus forte testée dans les études de cancérogénicité 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 à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose 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 dans les cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, mettant en évidence la mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.

Au cours d'études de tératogénèse chez le rat et le lapin, des résorptions et des malformations fœtales se sont produites chez le rat à la dose de 6 mg/kg/jour (comprenant anophthalmie, 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 reins ectopiques, hernie

ombilicale ou diaphragmatique), en l'absence de toxicité 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 mofétيل 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 mofétيل chez l'animal correspond aux effets secondaires observés chez l'homme au cours des essais cliniques, ce qui renforce la pertinence des données de sécurité pour la population de patients (voir rubrique 4.8).

Evaluation du risque environnemental (ERE)

Les études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que la substance active, le MPA, peut présenter un risque pour les nappes phréatiques via la filtration sur berges.

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

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

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 mofétيل 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 mofétيل. 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. Tapotez à plusieurs reprises le fond du flacon fermé pour détacher la poudre des parois du flacon.
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 et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
4. Ajoutez le reste de l'eau et 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 durée de conservation de la suspension reconstituée est de 2 mois).

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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 RENOUVELLEMENT 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 des médicaments <https://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 (comprimés).

Comprimés baguettes de couleur lavande, portant la gravure "CellCept 500" sur une face et « 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 adultes et pédiatriques (de 1 an à 18 ans) 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 doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

Posologie

Adultes

Transplantation rénale

Le traitement doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g administrée deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Transplantation cardiaque

Le traitement doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g administrée deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Transplantation hépatique

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

Population pédiatrique (de 1 an à 18 ans)

Les informations sur les posologies pédiatriques de cette rubrique s'appliquent à l'ensemble des formes orales de la gamme de produits contenant du mycophénolate mofétil. Les différentes formulations orales ne doivent pas être substituées sans surveillance médicale.

La dose d'initiation recommandée de mycophénolate mofétol pour les patients pédiatriques transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques est de 600 mg/m² (de surface corporelle) administrée par voie orale deux fois par jour (la dose d'initiation quotidienne totale ne doit pas excéder 2 g ou 10 mL de suspension buvable).

La dose et la forme pharmaceutique doivent être individualisées sur la base de l'évaluation clinique. Si la dose d'initiation recommandée est bien tolérée mais ne permet pas d'atteindre une immunosuppression cliniquement adéquate chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et hépatiques, la dose peut être augmentée à 900 mg/m² de surface corporelle deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 3 g ou 15 mL de suspension buvable). La dose de maintenance recommandée pour les patients pédiatriques transplantés rénaux reste 600 mg/m² administrée deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g ou 10 mL de suspension buvable).

Le mycophénolate mofétol poudre pour suspension buvable doit être utilisé chez les patients qui n'ont pas la capacité d'avaler des gélules ou comprimés et/ou qui ont une surface corporelle inférieure à 1,25 m² en raison du risque accru d'étouffement. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m², la posologie du mycophénolate mofétol en 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 du mycophénolate mofétol en gélules ou comprimés 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 dose ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire ; cela devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

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 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 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.

Traitements pendant les épisodes de rejet

Adultes

L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétol. 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 en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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 afin d'éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre 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.

4.3 Contre-indications

Le traitement 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 ce médicament 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 immunosupresseur 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 immunosupresseurs, dont le mycophénolate mofétil, 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 immunosupresseurs. 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. L'acide mycophénolique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

Des cas d'hypogammaglobulinémie associés à des infections récurrentes ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosupresseurs. Pour

certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétol par un autre immunosupresseur a conduit à une normalisation des taux sériques d'IgG. Chez les patients, traités par mycophénolate mofétol, présentant des infections récurrentes, un dosage des immunoglobulines sériques doit être effectué. En cas d'hypogammaglobulinémie cliniquement significative et prolongée, une prise en charge appropriée doit être considérée, en tenant compte des effets cytostatiques puissants de l'acide mycophénolique sur les lymphocytes T et B.

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par mycophénolate mofétol en association avec d'autres immunosupresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétol par un autre immunosupresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires.

Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par mycophénolate mofétol, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée au traitement lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par mycophénolate mofétol, 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 mycophénolate mofétol.

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

Les patients traités par mycophénolate mofétol doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme d'insuffisance médullaire.

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

Le mycophénolate 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 qui interfèrent avec la recirculation liée au 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 du mycophénolate et de son efficacité (voir également rubrique 4.5).

Il est recommandé de ne pas administrer le mycophénolate mofétيل en même temps que l'azathioprine, car cette association n'a pas été étudiée.

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

Suivi thérapeutique pharmacologique

Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques, ajout ou suppression d'un médicament entraînant une interaction).

Populations particulières

Population pédiatrique

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques.
- Des affections hématologiques et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques. Cela concerne les enfants de moins de 6 ans en comparaison avec des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux.
- Une numération sanguine doit être réalisée toutes les semaines durant le premier mois de traitement chez les patients traités par mycophénolate mofétيل, puis deux fois par mois durant le second et le troisième mois de traitement, puis tous les mois durant la première année de traitement. En cas de développement d'une neutropénie, il peut être approprié d'interrompre ou d'arrêter le mycophénolate mofétيل.
- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Le traitement doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'une maladie grave et active du système digestif.

Patients âgés

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 mofétيل pendant la grossesse. C'est pourquoi, le traitement 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 par mycophénolate mofétil. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate mofétil 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 par mycophénolate mofétil, pendant le traitement, ainsi que six semaines après l'arrêt du traitement, 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 mofétil.

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 mofétil.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

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

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

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

Cholestyramine

L'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétil à des sujets sains ayant préalablement reçu 4 g 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 du mycophénolate mofétil pourrait être diminuée.

Ciclosporine A

Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A (CsA) par le mycophénolate mofétil n'a été observée.

Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec la recirculation liée au 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 mycophénolate mofétil et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétil 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 la recirculation liée au 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 du mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance médicale étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante et peu après l'arrêt du traitement antibiotique.

Norfloxacine et métronidazole

Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque le mycophénolate mofétil était administré, soit en association avec la norfloxacine, soit en association avec le

métronidazole. Cependant, l'association de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de mycophénolate mofétil.

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

Isavuconazole

Une augmentation de l'exposition au MPA ($ASC_{0-\infty}$) de 35 % a été observée lors de l'administration concomitante de l'isavuconazole.

Telmisartan

L'administration concomitante de telmisartan et de mycophénolate mofétil entraîne une diminution des concentrations de MPA d'environ 30 %. Le telmisartan modifie l'élimination du MPA en augmentant l'expression du PPAR gamma (récepteur gamma activé par les proliférateurs de péroxyosomes), ce qui résulte en une augmentation de l'expression et de l'activité de l'isoforme uridine diphosphate glucuronyl transférase 1A9 (UGT1A9). La comparaison des taux de rejet, des taux de perte du greffon ou des profils d'évènements indésirables entre les patients traités par mycophénolate mofétil seul ou en association avec le telmisartan n'a pas mis en évidence de conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique.

Ganciclovir

Du fait d'une part, des résultats d'une étude par administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate mofétil oral et de ganciclovir par voie intraveineuse, et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du mycophénolate mofétil (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de l'élimination tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et l'adaptation des doses de mycophénolate mofétil n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par mycophénolate mofétil 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 pharmacodynamie et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 5.2).

Rifampicine

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

Sévélamer

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

Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques recevant du mycophénolate mofétil et du tacrolimus, l'ASC et la C_{max} du MPA, le métabolite actif du mycophénolate mofétil, n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses réitérées de mycophénolate mofétil (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 le mycophénolate mofétil (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 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate mofétil. 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; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

Grossesse

Le mycophénolate mofétil 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 (voir rubrique 4.3).

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 le traitement, 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 d'un 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 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 mofétol, 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 mofétol ;
- Sur la base des données de la littérature, des malformations apparaissent chez 23 à 27 % des naissances vivantes chez les femmes exposées au mycophénolate mofétol 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 mofétol).

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

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

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées :

- Microphtalmie ;
- 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).

Allaitement

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

Hommes

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

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 mofétيل. Les patients en âge de procréer doivent être informés et discuter avec un professionnel de santé qualifié des risques éventuels relatifs à la conception d'un enfant.

Fertilité

Le mycophénolate mofétيل 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 à 3 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois celle obtenue 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 anophthalmie, 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 obtenue 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.

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

Le mycophénolate mofétيل a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement peut provoquer de la somnolence, de la confusion, des étourdissements, des tremblements ou de l'hypotension ; il est donc recommandé aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables parmi les plus fréquents et/ou graves associés à l'administration de mycophénolate mofétيل en association avec la ciclosporine et des corticostéroïdes ont été : diarrhées (jusqu'à 52,6 %), leucopénie (jusqu'à 45,8 %), infections bactériennes (jusqu'à 39,9 %) et vomissements (jusqu'à 39,1 %). En outre, il apparaît également que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

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

Tableau 1 Effets indésirables dans des études évaluant le traitement par mycophénolate mofétol chez les adultes et les adolescents, ou issus de la surveillance post-commercialisation

| Effet indésirable | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
|---|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Fréquence | Fréquence | Fréquence |
| Infections et infestations | | | |
| Infections bactériennes | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Infections fongiques | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Infections protozoaires | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Infections virales | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) | | | |
| Tumeur bénigne de la peau | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Lymphome | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Trouble lymphoprolifératif | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Tumeur | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Cancer de la peau | Fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | |
| Anémie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Érythroblastopénie | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Insuffisance médullaire | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Ecchymoses | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Leucocytose | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Leucopénie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Pancytopenie | Fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Pseudolymphome | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Thrombocytopénie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | |
| Acidose | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hypercholestérolémie | Très fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hyperglycémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hyperkaliémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hyperlipidémie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Hypocalcémie | Fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Hypokaliémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypomagnésémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypophosphatémie | Très fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Hyperuricémie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Goutte | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Perte de poids | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections psychiatriques | | | |
| Etat de confusion | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dépression | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |

| Effet indésirable | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
|---|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | | | |
| Insomnie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Agitation | Peu fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Anxiété | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Trouble de la pensée | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections du système nerveux | | | |
| Vertiges | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Céphalées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypertonie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Paresthésie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Somnolence | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Tremblements | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Convulsion | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Dysgueusie | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Affections cardiaques | | | |
| Tachycardie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Affections vasculaires | | | |
| Hypertension | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypotension | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Lymphocèle | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Thrombose veineuse | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Vasodilatation | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | |
| Bronchectasie | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Toux | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dyspnée | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Maladie pulmonaire interstitielle | Peu fréquent | Très rare | Très rare |
| Epanchement pleural | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Fibrose pulmonaire | Très rare | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Distension abdominale | Fréquent | Très fréquent | Fréquent |
| Douleur abdominale | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Colite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Constipation | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Diminution de l'appétit | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Diarrhées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Dyspepsie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Oesophagite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Eruption | Peu fréquent | Peu fréquent | Fréquent |
| Flatulence | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Gastrite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Hémorragie digestive | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ulcère gastro-intestinal | Fréquent | Fréquent | Fréquent |

| Effet indésirable | Transplantés rénaux | Transplantés hépatiques | Transplantés cardiaques |
|--|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | | | |
| Hyperplasie gingivale | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ileus | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Ulcération de la bouche | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Nausées | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Pancréatite | Peu fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Stomatite | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Vomissements | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Affections du système immunitaire | | | |
| Hypersensibilité | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Hypogammaglobulinémie | Peu fréquent | Très rare | Très rare |
| Affections hépatobiliaires | | | |
| Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Augmentation de la lactate deshydrogénase sanguine | Fréquent | Peu fréquent | Très fréquent |
| Augmentation des enzymes hépatiques | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hépatite | Fréquent | Très fréquent | Peu fréquent |
| Hyperbilirubinémie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Ictère | Peu fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | |
| Acné | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Alopécie | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Rash | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hypertrophie cutanée | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | |
| Arthralgie | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Faiblesse musculaire | Fréquent | Fréquent | Très fréquent |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | |
| Créatinine sanguine augmentée | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Urée sanguine augmentée | Peu fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hématurie | Très fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Altération de la fonction rénale | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | |
| Asthénie | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Frissons | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Oedème | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Hernie | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Malaise | Fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Douleur | Fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Fièvre | Très fréquent | Très fréquent | Très fréquent |
| Syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines | Peu fréquent | Peu fréquent | Peu fréquent |

Description de certains effets indésirables

Tumeurs malignes

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

Infections

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

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

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

Affections gastro-intestinales

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

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant angioédème 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 mofétيل, surtout au cours du premier trimestre, voir rubrique 4.6.

Affections congénitales

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections du système immunitaire

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients traités par mycophénolate mofétيل en association avec d'autres immunosupresseurs.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique

Le type et la fréquence des effets indésirables ont été évalués dans une étude clinique à long terme, incluant 33 patients pédiatriques transplantés rénaux, âgés de 3 ans à 18 ans, ayant reçu 23 mg/kg de mycophénolate mofétيل par voie orale, deux fois par jour. Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez ces 33 enfants et adolescents était similaire à celui observé chez les receveurs adultes d'allograftes d'organes solides.

Des observations similaires ont été faites dans une autre étude clinique, qui a recruté 100 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de 1 an à 18 ans. Le type et la fréquence des effets indésirables chez les patients ayant reçu de 600 mg/m², jusqu'à 1 g/m² de mycophénolate mofétيل par voie orale deux fois par jour, étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétيل deux fois par jour. Un résumé des effets indésirables les plus fréquents est présenté dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 Résumé des effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une étude évaluant le traitement par mycophénolate mofétيل chez 100 patients pédiatriques transplantés rénaux (posologie en fonction de l'âge/de la surface corporelle [600 mg/m², jusqu'à 1 g/m² deux fois par jour])

| Effet indésirable (MedDRA) | <6 ans (n=33) | 6-11 ans (n=34) | 12-18 ans (n=33) |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Classe de systèmes d'organes | | | |
| Infections et infestations | Très fréquent (48,5%) | Très fréquent (44,1%) | Très fréquent (51,5%) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | |
| Leucopénie | Très fréquent (30,3%) | Très fréquent (29,4%) | Très fréquent (12,1%) |
| Anémie | Très fréquent (51,5%) | Très fréquent (32,4%) | Très fréquent (27,3%) |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Diarrhées | Très fréquent (87,9%) | Très fréquent (67,6%) | Très fréquent (30,3%) |
| Vomissements | Très fréquent (69,7%) | Très fréquent (44,1%) | Très fréquent (36,4%) |

Sur la base de données limitées de sous-ensembles (c'est-à-dire 33 patients sur 100), une fréquence plus élevée des diarrhées sévères (fréquent, 9,1 %) et des candidoses cutanéo-muqueuses (très fréquent, 21,2 %) a été constatée chez les enfants de moins de 6 ans par rapport à la cohorte pédiatrique plus âgée dans laquelle aucun cas de diarrhée sévère n'a été rapporté (0,0 %) et où les candidoses cutanéo-muqueuses étaient fréquentes (7,5 %).

La revue de la littérature médicale disponible sur les patients pédiatriques transplantés hépatiques et cardiaques montre que le type et la fréquence des effets indésirables rapportés sont équivalents avec ceux observés chez les patients pédiatriques et adultes après une transplantation rénale.

Des données très limitées post-commercialisation montrent une fréquence plus importante des effets indésirables suivants chez les patients de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés (voir rubrique 4.4) :

- Lymphomes et autres tumeurs malignes, en particulier des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation chez les patients transplantés cardiaques
- Des affections du sang et du système lymphatique telles que l'anémie et la neutropénie chez les patients transplantés cardiaques âgés de moins de 6 ans en comparaison à des patients plus âgés, et en comparaison avec des patients pédiatriques transplantés hépatiques/rénaux
- Des affections gastro-intestinales telles que diarrhées et vomissements.

Les patients transplantés rénaux âgés de moins de 2 ans peuvent présenter un risque plus élevé d'infections et d'évènements respiratoires que les patients plus âgés. Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution en raison du nombre très limité de cas post-commercialisation concernant les mêmes patients souffrant d'infections multiples.

En cas d'effets indésirables, une réduction temporaire de la dose ou une interruption de traitement peuvent être considérées si cela est jugé cliniquement nécessaire.

Patients âgés

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage par le mycophénolate mofétيل ont été rapportés au cours d'études cliniques ainsi que depuis la commercialisation. Dans la grande majorité de ces cas, soit aucun effet indésirable n'a été rapporté soit ils reflétaient le profil de sécurité connu du produit et ont eu une issue favorable. Cependant, des effets indésirables graves isolés, incluant un cas d'issue fatale, ont été observés depuis la commercialisation.

Il est attendu qu'un surdosage par le mycophénolate mofétيل puisse conduire à une immunosuppression excessive et augmente la sensibilité aux infections et à la myelosuppression (voir rubrique 4.4). Si une neutropénie apparaît, le traitement par mycophénolate mofétيل 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 mofétيل est l'ester 2-morpholinoéthylique du MPA. Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ; 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.

En plus de son inhibition de l'IMPDH et de la privation de lymphocytes qui en résulte, le MPA influence également les points de contrôle cellulaires responsables de la programmation métabolique des lymphocytes. Il a été démontré, en utilisant des cellules T CD4+ humaines, que le MPA déplace les activités transcriptionnelles dans les lymphocytes d'un état prolifératif à des processus cataboliques pertinents pour le métabolisme et la survie conduisant à un état anergique des cellules T, où les cellules deviennent insensibles à leur antigène spécifique.

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 pré-systémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil, mise en évidence par la diminution du risque de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94 % de celle du mycophénolate mofétil administré par voie intraveineuse. 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 de la recirculation liée au 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. 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).

Biotransformation

Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), inactif. *In vivo*, MPAG est reconvertis en MPA libre via la recirculation liée au cycle entéro-hépatique. Un acyl-glucuronide (AcMPAG) minoritaire est également formé. L'AcMPAG est pharmacologiquement actif et pourrait être responsable de certains effets indésirables du mycophénolate mofétil (diarrhées, leucopénie).

Elimination

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 la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du médicament, les chélateurs des acides biliaires tels que la cholestyramine diminuent l'ASC 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'excration 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.

La recirculation liée au cycle entéro-hépatique interfère avec la détermination précise des paramètres de disposition du MPA ; seules les valeurs apparentes peuvent être indiquées. Chez des volontaires sains et des patients atteints d'une maladie auto-immune, des valeurs de clairance approximatives de 10,6 L/h et 8,27 L/h respectivement et des valeurs de demi-vie de 17h ont été observées. Chez les transplantés, les valeurs moyennes de clairance étaient plus élevées (intervalle 11,9 – 34,9 L/h) et les valeurs moyennes de demi-vie plus courtes (5 – 11 h) avec peu de différence entre les patients transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Chez chaque patient, ces paramètres d'élimination varient en fonction du type de co-traitement avec d'autres immunosuppresseurs, du temps post-transplantation, de la concentration plasmatique d'albumine et de la fonction rénale. Ces facteurs expliquent pourquoi une exposition réduite au mycophénolate est observée lorsque le mycophénolate mofétil est co-administré avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5) et pourquoi les concentrations plasmatiques ont tendance à augmenter avec le temps comparé à ce qui est observé immédiatement après la transplantation.

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 du mycophénolate mofétil.

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 ces processus sont probablement fonction du type d'affection. Une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents.

Population pédiatrique

Chez 33 enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, il a été établi que la dose susceptible de fournir une ASC_{0-12h} du MPA la plus proche de l'exposition cible de 27,2 h·mg/L était de 600 mg/m² et que les doses calculées sur la base de la surface corporelle estimée réduisaient la variabilité interindividuelle (coefficient de variation, (CV)) d'environ 10 %. Par conséquent, la posologie basée sur la surface corporelle est préférable à celle basée sur le poids corporel.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 55 enfants transplantés rénaux (âgés de 1 an à 18 ans) ayant reçu de 600 mg/m² à 1 g/m² de mycophénolate mofétil par voie orale deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post-transplantation comme indiqué dans le Tableau 3 ci-dessous. Quel que soit

le groupe d'âge pédiatrique considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post-transplantation.

Pour les patients pédiatriques transplantés hépatiques, une étude en ouvert sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du mycophénolate mofétيل par voie orale a inclus 7 patients évaluables avec un traitement concomitant par ciclosporine et corticostéroïdes. La dose prévue pour atteindre une exposition de 58 h·mg/L dans la période stable post-transplantation a été estimée. L'ASC_{0-12h} moyenne ± écart type (ajustée à la dose de 600 mg/m²) était 47,0±21,8 h·mg/L, la C_{max} ajustée était 14,5±4,21 mg/L, avec un temps médian à la concentration maximum de 0,75 h. Pour atteindre l'ASC_{0-12h} cible de 58 h·mg/L dans la période post-transplantation tardive, une dose comprise entre 740 et 806 mg/m² deux fois par jour aurait donc été nécessaire dans la population de l'étude.

Une comparaison des valeurs de l'ASC du MPA normalisées en fonction de la dose (à 600 mg/m²) chez 12 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de moins de 6 ans, à 9 mois post-transplantation, avec celles de 7 patients pédiatriques transplantés hépatiques [âge médian : 17 mois (intervalle : 10 à 60 mois à l'inclusion)] à 6 mois et plus post-transplantation, a montré qu'à la même dose, les valeurs de l'ASC étaient en moyenne 23 % plus faible chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques par rapport aux patients pédiatriques transplantés rénaux. Cela est en accord avec la nécessité d'une posologie plus élevée chez les patients adultes transplantés hépatiques en comparaison aux patients adultes transplantés rénaux pour atteindre la même exposition.

Chez des patients adultes transplantés auxquels on a administré la même dose de mycophénolate mofétيل, l'exposition au MPA était similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés cardiaques. En accord avec la similarité établie pour l'exposition au MPA entre les patients pédiatriques transplantés rénaux et les patients adultes transplantés rénaux, à leurs doses respectivement approuvées, les données existantes permettent de conclure que l'exposition au MPA à la dose recommandée est similaire chez les patients pédiatriques transplantés cardiaques et chez les patients adultes transplantés cardiaques.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques moyens calculés du MPA en fonction de l'âge et de la durée post-transplantation (rénales)

| Groupe d'âge (n) | C _{max} ajustée mg/L ^A moyenne ± écart type | ASC ₀₋₁₂ ajustée h·mg/L moyenne ± écart type (IC) ^A |
|--------------------------------------|--|--|
| Jour 7 | | |
| <6 ans (17) | 13,2±7,16 | 27,4±9,54 (22,8-31,9) |
| De 6 ans à <12 ans (16) | 13,1±6,30 | 33,2±12,1 (27,3-39,2) |
| 12 à 18 ans (21) | 11,7±10,7 | 26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D |
| Valeur p ^B | - | - |
| <2 ans ^C (6) | 10,3±5,80 | 22,5±6,68 (17,2-27,8) |
| >18 ans (141) | | 27,2±11,6 |
| Mois 3 | | |
| <6 ans (15) | 22,7±10,1 | 49,7±18,2 |
| De 6 ans à <12 ans (14) ^E | 27,8±14,3 | 61,9±19,6 |
| 12 à 18 ans (17) | 17,9±9,57 | 53,6±20,2 ^F |
| Valeur p ^B | - | - |
| <2 ans ^C (4) | 23,8±13,4 | 47,4±14,7 |
| >18 ans (104) | | 50,3±23,1 |

| Groupe d'âge (n) | | Cmax ajustée mg/L ^A moyenne ± écart type | ASC ₀₋₁₂ ajustée h·mg/L moyenne ± écart type (IC) ^A |
|-----------------------|------|--|--|
| Mois 9 | | | |
| <6 ans | (12) | 30,4±9,16 | 60,9±10,7 |
| De 6 ans à <12 ans | (11) | 29,2±12,6 | 66,8±21,2 |
| 12 à 18 ans | (14) | 18,1±7,29 | 56,7±14,0 |
| Valeur p ^B | | 0,004 | - |
| <2 ans ^C | (4) | 25,6±4,25 | 55,8±11,6 |
| >18 ans | (70) | | 53,5±18,3 |

ASC_{0-12h} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre le temps 0 h et le temps 12 h ;
IC=intervalle de confiance; C_{max}=concentration maximum; MPA=acide mycophénolique; n=nombre de patients.

^A Dans les groupes d'âge pédiatrique, la C_{max} et l'ASC_{0-12h} sont ajustées à une dose de 600 mg/m² (intervalles de confiance à 95% (ICs) pour l'ASC_{0-12h} à Jour 7 uniquement) ; dans le groupe adulte l'ASC_{0-12h} est ajustée à la dose de 1 g.

^B La valeur p représente les valeurs combinées pour les trois groupes d'âge pédiatrique, et n'est notée que si elle est significative (p <0,05)

^C Le groupe d'âge <2 ans est un sous-groupe du groupe d'âge <6 ans : aucune comparaison statistique n'a été réalisée.

^D n=20.

^E Les données pour un patient n'étaient pas disponibles en raison d'une erreur d'échantillonnage.

^F n=16.

Sujets âgés

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

Patients sous contraceptifs oraux

Une étude avec le mycophénolate mofétil administré à la posologie de 1g deux fois par jour a été conduite chez 18 femmes non transplantées (ne recevant pas d'autres immunosupresseurs) 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 0,20 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative du mycophénolate mofétil sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'était pas tumorigène. La dose la plus forte testée dans les études de cancérogénicité 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 à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose 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 dans les cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, mettant en évidence la mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.

Au cours d'études de tératogénèse chez le rat et le lapin, des résorptions et des malformations fœtales se sont produites chez le rat à la dose de 6 mg/kg/jour (comprenant anophthalmie, 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 reins ectopiques, hernie

ombilicale ou diaphragmatique), en l'absence de toxicité 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 mofétيل 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 mofétيل chez l'animal correspond aux effets secondaires observés chez l'homme au cours des essais cliniques, ce qui renforce la pertinence des données de sécurité pour la population de patients (voir rubrique 4.8).

Evaluation du risque environnemental (ERE)

Les études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que la substance active, le MPA, peut présenter un risque pour les nappes phréatiques via la filtration sur berges.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

CellCept comprimés

cellulose microcristalline
polyvidone (K-90)
croscarmellose sodique
stéarate de magnésium

Enrobage des comprimés

méthylhydroxypropylcellulose
hydroxypropylcellulose
dioxyde de titane (E 171)
polyéthylèneglycol 400
laque d'indigotine (E 132)
oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium)

CellCept 500 mg comprimés pelliculés : boîte de 50 comprimés (en plaquette thermoformée de 10)
emballage multiple contenant 150 (3 boîtes de 50) comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/96/005/002 (50 comprimés)
EU/1/96/005/004 (150 (3x50) comprimés en emballage multiple)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- 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(S) RESPONSABLE(S) 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-Strasse 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-Strasse 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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(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 des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• 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 éducatif 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 éducatif vise à s'assurer que les professionnels de santé et les patients soient informés de la tératogénicité et de la mutagénicité de CellCept, 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 éducatif suivant :

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

Le matériel éducatif 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

Le matériel éducatif contiendra les éléments clés suivants :

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. Les domaines suivants doivent être couverts dans ces guides :

- Une introduction dans chaque guide informera le lecteur que l'objectif de ces derniers est d'indiquer qu'une exposition du fœtus doit être évitée ainsi que les mesures mises en place afin de minimiser les risques de malformations congénitales et de fausses couches associés au mycophénolate mofétil. Bien que ce guide soit très important, il n'est pas exhaustif en terme d'informations sur le mycophénolate mofétil nécessitant en parallèle 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 décrites, 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 en des mesures de prévention de la grossesse. Les guides doivent 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 : Les exigences en matière de contraception pour les patients en âge de procréer, avant, pendant et après le traitement par le mycophénolate mofétil. Les exigences en matière de contraception chez les hommes sexuellement actifs (y compris les hommes vasectomisés) et chez les femmes en âge de procréer seront expliquées. La nécessité d'une 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 sera clairement indiquée.

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 le fait que 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 mofétil. 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 mofétil.
- 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.

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
300 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

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

Les gélules 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 25°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

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/1/96/005/001 100 gélules
EU/1/96/005/003 300 gélules

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

cellcept 250mg

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 EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA « BLUE BOX »)****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**

Emballage multiple : 300 (3 boîtes de 100) gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

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

Les gélules 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 25°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

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/1/96/005/007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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 INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA « BLUE BOX »)****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. Composant d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

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

Les gélules 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 25°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

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/1/96/005/007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

cellcept 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

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 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

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
4 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Eviter tout contact de la peau avec la solution pour perfusion

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Durée de conservation après reconstitution : 3 heures

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

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

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 ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
mycophénolate mofétil
Pour perfusion intraveineuse seulement

2. MODE D'ADMINISTRATION

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**Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

Chaque flacon contient 35 g de mycophénolate mofétil dans 110 g de poudre pour suspension buvable
5 mL de suspension contiennent 1 g de mycophénolate mofétil après reconstitution.
Le volume utile de la suspension reconstituée est de 160 – 165 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable
Un flacon, un bouchon adaptateur et deux seringues pour administration orale

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
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

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 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
Durée de conservation après reconstitution : 2 mois

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

cellcept 1g/5 ml

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ETIQUETTE DU FLACON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

Poudre pour suspension buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale après reconstitution

Bien agiter avant usage

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 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

Durée de conservation après reconstitution : 2 mois
A utiliser avant

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**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**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFICATION UNIQUE – CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

Ne pas écraser les comprimés

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

Les comprimés doivent être manipulés avec précaution

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 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

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

cellcept 500mg

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 EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA « BLUE BOX »)****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**

Emballage multiple : 150 (3 boîtes de 50) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

Ne pas écraser les comprimés

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

Les comprimés doivent être manipulés avec précaution

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 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

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

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 INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS « LA BLUE BOX»)****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 pelliculés. Composant d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

Ne pas écraser les comprimés

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

Les comprimés doivent être manipulés avec précaution

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 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

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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

cellcept 500 mg

17. IDENTIFICATION UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

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 du patient

CellCept 250 mg gélules mycophénolate mofétil

Veuillez 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 utilisé

CellCept contient du mycophénolate mofétil :

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

CellCept est utilisé pour prévenir le rejet par l'organisme des adultes et des enfants :

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

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

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CellCept

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du foetus et des fausses couches. 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 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 au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans 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 foetus 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 « Contraception, grossesse et allaitement »).
- Si vous allaitez.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous immédiatement à votre médecin avant de débuter le traitement par CellCept :

- Si vous avez plus de 65 ans, car vous pouvez avoir un risque accru de développer des effets indésirables tels que certaines infections virales, des saignements gastro-intestinaux et un œdème pulmonaire par rapport aux patients plus jeunes
- 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 inexpliqués
- 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 ou le traitement de votre partenaire par CellCept
- Si vous avez un déficit enzymatique héréditaire tel que le syndrome de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller

Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), parlez-en immédiatement à votre médecin avant de débuter le 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.

Enfants

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

Les gélules ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin.

En cas de doute sur le traitement de votre enfant, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

Autres médicaments et CellCept

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance tel qu'un médicament à base de plantes.

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.

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 ne pouvez pas tomber enceinte si l'une des conditions suivantes s'applique à vous :

- 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 recevez 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 prématuée 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 enfant 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 planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin des risques potentiels et des traitements alternatifs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou que vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, 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.
- Si vous n'avez pas eu ou pensez ne pas avoir eu vos règles, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte.
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé de 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 a une influence modérée sur votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines. Si vous vous sentez somnolent(e), engourdi(e) ou confus(e), parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) ; ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ni de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

CellCept contient du sodium

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

3. Comment prendre CellCept

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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 prévenir le rejet de l'organe greffé.

Greffé 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

- Les gélules ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.
- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 « m^2 »). La dose d'initiation recommandée est de $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ prise deux fois par jour. La dose recommandée de maintenance reste $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g). La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin.

Greffé 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

- Les gélules ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.
- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 « m^2 »). La dose d'initiation recommandée est de $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à $900 \text{ mg}/\text{m}^2$ deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g).

Greffé 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 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

- Les gélules ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.
- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 « m^2 »). La dose d'initiation recommandée est de $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à $900 \text{ mg}/\text{m}^2$ deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g).

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 que vous avez oubliée de prendre.

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 pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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-oedème).

Effets indésirables courants

Parmi les effets indésirables les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, les infections et les vomissements. Votre médecin fera réaliser régulièrement des analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines ou de rechercher des signes d'infections

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), 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 :

- sang dans les urines.

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 troubles du foie,
- diarrhées, constipation, se sentir mal (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 accéléré, 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 dans le sang, saignements, ecchymoses (bleus).

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

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 ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur après EXP.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CellCept

- La substance active est le mycophénolate mofétil.
Chaque gélule contient 250 mg de mycophénolate mofétil.
- Les autres composants sont :
 - CellCept gélule : amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, polyvidone (K-90), stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « CellCept contient du sodium »).
 - 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.

Comment se présente 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) ou dans un emballage multiple contenant 300 (3 boîtes de 100) gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Roche Pharma AG, Emil Barell-Strasse 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 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals 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 Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta
(See Ireland)

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Autres sources d'informations

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

Notice : Information de l'utilisateur

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion mycophénolate mofétol

Veuillez 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 infirmier/ère.
- 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 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 solution pour perfusion

1. Qu'est-ce que CellCept et dans quel cas est-il utilisé

CellCept contient du mycophénolate mofétol.

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

CellCept est utilisé pour prévenir le rejet par l'organisme :

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

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

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CellCept

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du foetus et des fausses couches. 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 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 au mycophénolate mofétol, à l'acide mycophénolique, au polysorbate 80 ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans 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 foetus 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. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de prendre CellCept.

Avertissements et précautions

Adressez-vous immédiatement à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de débuter le traitement par CellCept :

- Si vous avez plus de 65 ans, car vous pouvez avoir un risque accru de développer des effets indésirables tels que certaines infections virales, des saignements gastro-intestinaux et un œdème pulmonaire par rapport aux patients plus jeunes.
- 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 inexpliqués.
- 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 ou le traitement de votre partenaire par CellCept.
- Si vous avez un déficit enzymatique héréditaire tel que le syndrome de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller

Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de débuter le 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.

Enfants

Ne pas administrer ce médicament aux enfants, car la sécurité et l'efficacité des perfusions aux patients pédiatriques n'ont pas été étudiées.

Autres médicaments et CellCept

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance tel qu'un médicament à base de plantes.

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/ère 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.

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 ne pouvez pas tomber enceinte si l'une des conditions suivantes s'applique à vous :

- 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 prématuée 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 enfant 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 planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin des risques potentiels et des traitements alternatifs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou que vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, 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.
- Si vous n'avez pas eu ou pensez ne pas avoir eu vos règles, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte.
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé de 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 a une influence modérée sur votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines. Si vous vous sentez somnolent(e), engourdi(e) ou confus(e), parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) ; ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ni de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

Cellcept contient du polysorbate

Ce médicament contient 25 mg de polysorbate 80 par flacon. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

Cellcept contient du sodium

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

3. Comment prendre CellCept

CellCept est généralement administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère 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 prévenir le rejet de l'organe greffé.

Greffé 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.

Greffé de foie

Adultes

- La première dose vous est administrée 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 pris plus de CellCept que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir reçu plus de CellCept que vous n'auriez dû, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

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/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère 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-oedème).

Effets indésirables courants

Parmi les effets indésirables les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, les infections et les vomissements. Votre médecin fera réaliser régulièrement des analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines ou de rechercher des signes d'infections.

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 (immunosupresseurs), 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), 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 :

- sang dans les urines.

Troubles du système digestif et de la bouche tels que :

- gonflement des gencives et aphètes,
- inflammation du pancréas, du colon ou de l'estomac,
- troubles gastro-intestinaux incluant des saignements,
- des troubles du foie,
- diarrhées, constipation, se sentir mal (nausées), indigestion, perte d'appétit, flatulence.

Troubles du système nerveux tels que :

- 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, caillots dans le sang, rythme cardiaque accéléré
- 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, goutte, taux de sucre élevé dans le sang, saignements, ecchymoses (bleus).

Déclaration des effets secondaires

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. 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 ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur les flacons après 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.
- Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CellCept

- La substance active est le mycophénolate mofétيل.
- Chaque flacon contient 500 mg de mycophénolate mofétيل
- Les autres composants sont : Polysorbate 80, acide citrique, acide chlorhydrique, chlorure de sodium (voir rubrique 2 « CellCept contient du sodium »).

Comment se présente CellCept et contenu de l'emballage extérieur

- CellCept se présente sous forme de poudre blanche à blanc cassé dans 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.
- La solution reconstituée est légèrement jaune.
- CellCept est disponible en boîte de 4 flacons.

7. Préparation 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 mofétيل par mL est nécessaire. Cela signifie que pour préparer chaque dose de 1 g de mycophénolate mofétيل, 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 débuter 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

Fabricant

Roche Pharma AG, Emil Barell-Strasse 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
Tel: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

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

Ísland
Roche Pharmaceuticals 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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Autres sources d'informations

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

Notice : Information du patient

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

Veuillez 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

CellCept contient du mycophénolate mofétil :

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

CellCept est utilisé pour prévenir le rejet, par l'organisme des adultes et des enfants :

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

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

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CellCept

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du foetus et des fausses couches. 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 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 au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans 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 foetus 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 « Contraception, grossesse, et allaitement »).
- Si vous allaitez.
- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre CellCept.

Avertissements et précautions

Adressez-vous immédiatement à votre médecin avant de débuter le traitement par CellCept :

- Si vous avez plus de 65 ans, car vous pouvez avoir un risque accru de développer des effets indésirables tels que certaines infections virales, des saignements gastro-intestinaux et un œdème pulmonaire par rapport aux patients plus jeunes.
- 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 inexpliqués.
- 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 ou le traitement de votre partenaire par CellCept.
- Si vous avez un déficit enzymatique héréditaire tel que le syndrome de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller.

Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), parlez-en immédiatement à votre médecin avant de débuter le 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.

Enfants

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

Ne pas donner ce médicament à des enfants de moins de 1 an, car au vu des données limitées de sécurité et d'efficacité pour ce groupe d'âge, aucune recommandation de dose ne peut être faite.

En cas de doute sur le traitement de votre enfant, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

Autres médicaments et CellCept

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance tel qu'un médicament à base de plantes.

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.

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 ne pouvez pas tomber enceinte si l'une des conditions suivantes s'applique à vous :

- 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 prématûre 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 enfant 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 planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin des risques potentiels et des traitements alternatifs.

Grossesse et allaitements

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou que vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, 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.
- Si vous n'avez pas eu ou pensez ne pas avoir eu vos règles, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte.
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé de 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.

Allaitements

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 a une influence modérée sur votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines. Si vous vous sentez somnolent(e), engourdi(e) ou confus(e), parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) ; ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ni de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

Informations importantes concernant certains composants de CellCept

- CellCept contient de l'aspartame. Si vous souffrez d'un désordre du métabolisme appelé phénylcétonurie, parlez-en à votre médecin avant de débuter votre traitement.
- Ce médicament contient également du sorbitol qui est un sucre. Si votre médecin vous a informé de votre insécurité à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

CellCept contient du parahydroxybenzoate de méthyle

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

CellCept contient du sodium

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

3. Comment prendre CellCept

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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 prévenir le rejet de l'organe greffé.

Greffé 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 1 an à 18 ans)

- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 d'initiation recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour. La dose recommandée de maintenance reste 600 mg/m² deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g ou 10 mL de suspension orale). La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin.

Greffé 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 (âgés de 1 an à 18 ans)

- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 d'initiation recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 900 mg/m² deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g ou 15 mL de suspension buvable).

Greffé 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 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 (âgés de 1 an à 18 ans)

- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 d'initiation recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 900 mg/m² deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g ou 15 mL de suspension buvable).

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 la seringue et le bouchon adaptateur fournis avec le médicament afin de mesurer la dose.

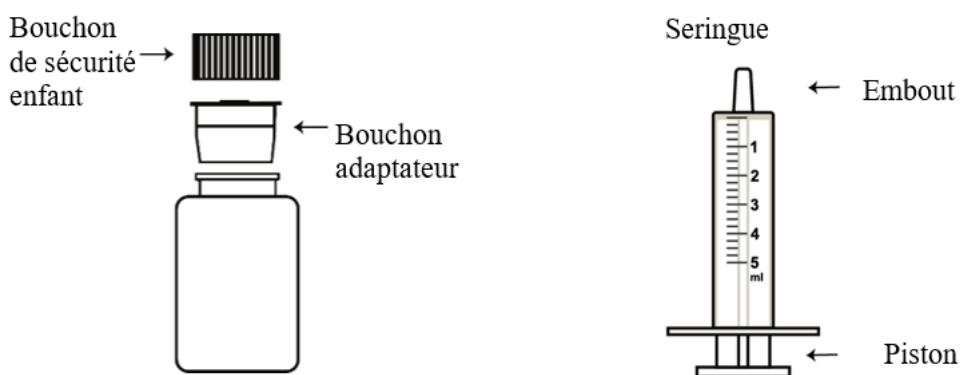
Evitez d'inhaler de la poudre sèche mais également de vous en mettre sur la peau, dans la bouche ou le nez.

Evitez le contact de la suspension avec vos yeux.

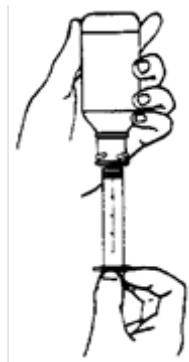
- Si cela arrive, rincez abondamment vos yeux avec de l'eau

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 Tirez 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** mélangez la suspension avec un autre liquide avant de l'avaler.
Refermez la bouteille avec le bouchon de sécurité après chaque utilisation.
- 8 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.
Ne pas faire bouillir la seringue pour administration orale.
N'utilisez pas de lingettes contenant un solvant pour le nettoyage. **N'utilisez pas** de tissus ou de lingettes pour le séchage.

En cas de perte ou d'endommagement des deux seringues, contactez votre médecin, pharmacien ou votre infirmier(e). Ils vous conseilleront sur la manière de continuer à prendre votre médicament.

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 que vous avez oubliée de prendre.

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 pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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-oedème).

Effets indésirables courants

Parmi les effets indésirables les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, les infections et les vomissements. Votre médecin fera régulièrement des analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines ou de rechercher des signes d'infections.

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 (immunosupresseurs), 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 angioédème), fièvre, sensation de grande fatigue, troubles du sommeil, douleurs (de l'estomac, de la poitrine, des muscles ou des articulations), 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:

- sang dans les urines.

Troubles du système digestif et de la bouche tels que:

- gonflement des gencives et aphètes,
- Inflammation du pancréas, du colon ou de l'estomac,
- Troubles gastro-intestinaux incluant des saignements,
- des troubles du foie,
- diarrhées, constipation, se sentir mal (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 accéléré, 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 dans le sang, saignements, ecchymoses (bleus).

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

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 ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon après EXP.
- La durée de conservation de la poudre reconstituée est de 2 mois. 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.
- Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CellCept

- La substance active est le mycophénolate mofétil.
Chaque flacon contient 35 g de 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. Veuillez également lire la rubrique 2 « Informations importantes concernant certains composants de CellCept » et « CellCept contient du sodium ». *contient de la phénylalanine en quantité correspondant à 2,78 mg/5 mL de suspension.

Comment se présente 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 1g de mycophénolate mofétil.
- Un bouchon adaptateur et deux seringues pour administration orale sont fournis.

7 Préparation 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, nettoyer soigneusement avec du savon et de l'eau.

1. Tapotez à plusieurs reprises le fond du flacon fermé pour détacher la poudre des parois du flacon.
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

Fabricant

Roche Pharma AG, Emil Barell-Strasse 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 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
 Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals 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

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 (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**Autres sources d'informations**

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

Notice : Information du patient

CellCept 500 mg, comprimés pelliculés mycophénolate mofétil

Veuillez 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 utilisé

CellCept contient du mycophénolate mofétil :

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

CellCept est utilisé pour prévenir le rejet par l'organisme des adultes et des enfants :

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

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

- la ciclosporine et les corticoïdes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CellCept

MISE EN GARDE

Le mycophénolate provoque des malformations du foetus et des fausses couches. 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 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 au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans 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 foetus 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 « Contraception, grossesse et allaitement »).
- Si vous allaitez.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous immédiatement à votre médecin avant de débuter le traitement par CellCept :

- Si vous avez plus de 65 ans, car vous pouvez avoir un risque accru de développer des effets indésirables tels que certaines infections virales, des saignements gastro-intestinaux et un œdème pulmonaire par rapport aux patients plus jeunes.
- 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 inexpliqués.
- 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 ou le traitement de votre partenaire par CellCept.
- Si vous avez un déficit enzymatique héréditaire tel que le syndrome de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller.

Si vous êtes concerné par l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), parlez-en immédiatement à votre médecin avant de débuter le 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.

Enfants

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

Les comprimés ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin.

En cas de doute sur le traitement de votre enfant, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.

Autres médicaments et CellCept

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance tel qu'un médicament à base de plantes.

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.

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 ne pouvez pas tomber enceinte si l'une des conditions suivantes s'applique à vous :

- 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 prématûrée 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 enfant 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 planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin des risques potentiels et des traitements alternatifs.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou que vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, 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.
- Si vous n'avez pas eu ou pensez ne pas avoir eu vos règles, ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels, ou suspectez d'être enceinte.
- Vous avez eu une relation sexuelle sans avoir utilisé de 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 a une influence modérée sur votre capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines. Si vous vous sentez somnolent(e), engourdi(e) ou confus(e), parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) ; ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ni de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

CellCept contient du sodium

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

3. Comment prendre CellCept

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute

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 prévenir le 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

- Les comprimés ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.
- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 d'initiation recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour. La dose recommandée de maintenance reste 600 mg/m² deux fois par jour (dose maximum quotidienne totale de 2 g). La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin.

Greffé de cœur

Adultes

- La première dose est administrée dans les 5 jours suivant la greffe.
- La dose 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

- Les comprimés ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.
- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 d'initiation recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 900 mg/m² deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g).

Greffé 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 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

- Les comprimés ne conviennent qu'aux enfants qui sont capables d'avaler un médicament solide sans risque d'étouffement. Par conséquent, le médicament doit être uniquement administré conformément à la prescription du médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant utilisation.
- La dose administrée dépendra de la taille de l'enfant.
- Le médecin de votre enfant 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 d'initiation recommandée est de 600 mg/m² prise deux fois par jour. La dose doit être individualisée sur la base de l'évaluation clinique du médecin. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 900 mg/m² deux fois par jour si nécessaire (dose maximum quotidienne totale de 3 g).

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 que vous avez oubliée de prendre.

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 pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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-oedème).

Effets indésirables courants

Parmi les effets indésirables les plus courants, on note les diarrhées, la diminution du nombre de globules blancs ou de globules rouges dans votre sang, les infections et les vomissements. Votre médecin fera réaliser régulièrement des analyses sanguines afin de vérifier les modifications :

- du nombre de vos cellules sanguines ou de rechercher des signes d'infections.

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), 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:

- sang dans les urines.

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 troubles du foie,
- diarrhées, constipation, se sentir mal (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 accéléré, 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 dans le sang, saignements, ecchymoses (bleus).

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents

Les enfants, en particuliers les enfants de moins de 6 ans, peuvent être davantage susceptibles de développer des effets indésirables par rapport aux adultes, notamment des diarrhées, des vomissements, des infections, une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs dans le sang, et potentiellement un lymphome ou un cancer de la peau.

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 ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

- Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CellCept

- La substance active est le mycophénolate mofétيل.
- Chaque comprimé contient 500 mg de mycophénolate mofétيل
- Les autres composants sont :
 - Comprimés de CellCept : cellulose microcristalline, polyvidone (K-90), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « CellCept contient du sodium »).
 - Enrobage des comprimés : Méthylhydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E 171), polyéthylèneglycol 400, laque aluminique d'indigotine (E 132), oxyde de fer rouge (E 172).

Comment se présente 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 (plaquettes thermoformées de 10) ou emballages multiples de 150 (3 boîtes de 50). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Roche Pharma AG, Emil Barell-Strasse 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 - 1 279 4500

Danmark
 Roche Pharmaceuticals A/S
 Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta
 (See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Tηλ: +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 Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κόπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Tηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Polksa

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 (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Autres sources d'informations

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