

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

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

*Chez le transplanté rénale*

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

*Chez le transplanté hépatique*

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

## *Utilisation chez les populations particulières*

### Population pédiatrique

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

### Patients âgés (≥ 65 ans)

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

### Insuffisance rénale

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

### Insuffisance hépatique sévère

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

### Traitement pendant les épisodes de rejet

L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique du MPA ; une diminution de la dose ou une interruption du traitement n'est pas requise. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

### Mode d'administration

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

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

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

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

## **4.3 Contre-indications**

Cellcept est contre-indiqué:

- chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité à CellCept ont été observées (voir rubrique 4.8).
- chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces (voir rubrique 4.6).

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

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

##### Néoplasies

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

##### Infections

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Cellcept, ont un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). Ces infections incluent des réactivations virales comme l'hépatite B ou l'hépatite C et des infections causées par les polyomavirus (la néphropathie associée au virus BK, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC).

Des cas d'hépatites dus à une réactivation d'une hépatite B ou d'une hépatite C ont été rapportés chez les patients porteurs et traités par des immunosuppresseurs. Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

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

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept par un autre immunosuppresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires. Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

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

##### Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par CellCept, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à CellCept lui-même, aux médications concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par CellCept, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours du deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première

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

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

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

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

### Appareil digestif

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

CellCept est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase), il doit donc être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

### Interactions

La prudence est de rigueur en cas de modification des schémas thérapeutiques lors de l'association à des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Par exemple si l'on passe de la ciclosporine à des immunosuppresseurs dépourvus de cet effet, tels que tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement. Cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA, (tels que la cholestyramine, les antibiotiques) doivent être utilisés avec prudence en raison d'une possible diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de CellCept (voir également rubrique 4.5). Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques).

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

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

### Populations particulières

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

### Effets tératogènes

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Des avortements spontanés (taux de 45 % à 49 %) et des malformations congénitales (taux estimé de 23 % à 27 %) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil (MMF) pendant la grossesse. C'est pourquoi, CellCept est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe.

Les patientes en âge de procréer doivent être averties des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique 4.6 (par exemple les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement avec CellCept. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

### Contraception (voir rubrique 4.6)

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

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

### Matériel éducationnel

Afin d'aider les patients à éviter une exposition foetale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducationnel, visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité du mycophénolate, proposant des conseils pour la mise en place d'une contraception préalable au traitement et fournissant des explications sur les tests de grossesse nécessaires. Des informations complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

### Précautions additionnelles

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

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

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

### Aciclovir

Des concentrations plasmatiques plus importantes d'aciclovir ont été observées lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétil et d'aciclovir comparativement à l'administration de l'aciclovir seul. Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (le glucuronide phénolique du MPA) ont été minimales (MPAG augmenté de 8 %) et n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Etant donné que les concentrations plasmatiques de MPAG et d'aciclovir sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, il se pourrait que le mycophénolate mofétil et l'aciclovir, ou ses prodrogues comme par exemple le valaciclovir, soient en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire et que cela entraîne une augmentation supplémentaire de la concentration de ces deux substances.

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

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

#### *Cholestyramine*

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

#### Ciclosporine A

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

Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la ciclosporine, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Cela entraîne une diminution de 30 à 50% de l'exposition au MPA chez les patients transplantés rénaux traités par CellCept et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de CellCept et sirolimus ou belatacept (voir également rubrique 4.4). Inversement, des modifications de l'exposition au MPA sont attendues lorsque les patients sont traités par un 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  $\beta$ -glucuronidase dans l'intestin (tels que les aminoglycosides, les céphalosporines, les fluoroquinolones, et les antibiotiques de la classe des pénicillines) peuvent interférer avec le cycle entéro-hépatique du MPA/MPAG entraînant ainsi une diminution de l'exposition systémique du MPA. Les informations concernant les antibiotiques suivants sont disponibles :

#### *Ciprofloxacine ou association amoxicilline - acide clavulanique*

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

#### *Norfloxacine et métronidazole*

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

#### *Triméthoprime/sulfaméthoxazole*

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

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

L'administration concomitante de médicaments inhibant la glucuronidation du MPA peut augmenter l'exposition au MPA. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments avec CellCept.

#### *Isavuconazole*

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

### Telmisartan

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

### Ganciclovir

Du fait d'une part, des résultats d'une étude par administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate oral et de ganciclovir par voie I.V., et d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de CellCept (voir rubrique 4.2) et du ganciclovir, on peut prévoir que l'administration simultanée de ces deux molécules (qui exercent une compétition au niveau de l'élimination tubulaire rénale) entraînera des augmentations des taux sanguins de MPAG et de ganciclovir. Aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'est prévisible et l'adaptation des doses de CellCept n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par CellCept et ganciclovir ou ses prodrogues comme par exemple le valganciclovir, présentent une insuffisance rénale, ils doivent recevoir les doses recommandées de ganciclovir et être soumis à une surveillance rigoureuse.

### Contraceptifs oraux

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

### Rifampicine

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

### Sévélamer

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

### Tacrolimus

Chez les transplantés hépatiques, recevant CellCept et du tacrolimus, l'ASC et la C<sub>max</sub> du MPA, le métabolite actif de CellCept, n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses répétées de CellCept (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez des ces patients recevant du tacrolimus. Cependant, chez les transplantés rénaux, la concentration en tacrolimus n'a pas semblé affectée par CellCept (voir également rubrique 4.4).

### Vaccins vivants

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

### Population pédiatrique

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

### Interaction potentielle



L'administration simultanée de probénécide et de mycophénolate mofétil chez le singe entraîne une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC du MPAG plasmatique. D'autres substances connues pour être sécrétées dans les tubules rénaux peuvent donc entrer en compétition avec le MPAG, d'où une possible augmentation de la concentration plasmatique de MPAG ou de l'autre substance soumise à la sécrétion tubulaire.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

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

##### Grossesse

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

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

Avant de débiter un traitement par Cellcept, il est recommandé que les femmes en âge de procréer disposent de deux tests de grossesse sanguin ou urinaire négatifs avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL afin d'éviter une exposition involontaire de l'embryon au mycophénolate. Il est recommandé de réaliser le deuxième test 8 à 10 jours après le premier test. Pour les greffes à partir de donneurs décédés, s'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième test devra être réalisé 8 à 10 jours plus tard. Des tests de grossesse doivent être répétés si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les résultats de tous les tests de grossesse doivent être discutés avec la patiente. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

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

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

Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations multiples, ont été observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées à CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse.

Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :

- Anomalies de l'oreille (par exemple oreille externe anormalement formée ou absente), atrésie du conduit auditif externe (oreille moyenne) ;

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

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées:

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

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

### Hommes

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

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

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

### Allaitement

Il a été montré que le mycophénolate mofétil était excrété dans le lait de rates allaitantes. On ignore si c'est également le cas chez l'être humain. CellCept est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.3).

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

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

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

#### *Tumeurs malignes*

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association dont CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir rubrique 4.4). Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant CellCept (2g par jour), cardiaques ou hépatiques (2 ou 3 g par jour) en association avec d'autres immunosuppresseurs et suivis pendant plus d'un an, 0,6 % des patients ont développé un syndrome lymphoprolifératif ou un lymphome. L'incidence des cancers cutanés non mélanomateux a été de 3,6 % et de 1,1 % pour les autres types de tumeurs malignes. Comparée aux résultats à un an, l'incidence de tumeur maligne n'a pas été modifiée dans les données de tolérance à 3 ans obtenues chez les transplantés cardiaques et rénaux. Les transplantés hépatiques ont été suivis plus d'un an, mais moins de trois ans.

#### *Infections opportunistes*

Tous les patients transplantés présentent un risque important de développer des infections opportunistes, ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression (voir rubrique 4.4). Chez les patients recevant CellCept (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques et hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéomuqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %.

#### *Patients âgés*

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

#### *Autres réactions indésirables*

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

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

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

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Septicémie, candidose gastrointestinale, infection des voies urinaires, herpès, zona.
	Fréquent	Pneumonie, syndrome grippal, infection des voies respiratoires, candidose respiratoire, infection gastrointestinale, candidose, gastroentérite, infection, bronchite, pharyngite, sinusite, mycose cutanée, candidose cutanée, candidose vaginale, rhinite.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Très fréquent	-
	Fréquent	Carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, thrombopénie, anémie
	Fréquent	Pancytopénie, leucocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	-
	Fréquent	Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, anorexie.
Affections psychiatriques	Très fréquent	-
	Fréquent	Dépression, troubles de la pensée, insomnie.
Affections du système nerveux	Très fréquent	-
	Fréquent	Convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, céphalées, paresthésies
Affections cardiaques	Très fréquent	-
	Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hypotension, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	-
	Fréquent	Epanchement pleural, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées.
	Fréquent	Hémorragie digestive, péritonite, ileus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodéal, gastrite, oesophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Hépatite

Classe de systèmes d'organes		Réactions indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	-
	Fréquent	Rash, acné, alopecie.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	-
	Fréquent	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	-
	Fréquent	Altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	-
	Fréquent	Oedème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Très fréquent	-
	Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques, hypercréatinémie, augmentation de la lactate déshydrogénase, augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques, perte de poids.

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

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

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

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

#### *Appareil digestif*

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

#### *Infections*

Infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de néphropathie associée au virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Cellcept.

Des agranulocytoses ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) et des neutropénies ont été rapportées ; par conséquent une surveillance régulière des patients prenant CellCept est recommandée (voir rubrique 4.4). Des cas isolés d'anémie aplasique et d'aplasie médullaire dont certains ont été d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par CellCept.

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

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

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

### *Hypersensibilité*

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

### *Grossesse, puerperium et conditions périnatales*

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

### *Affections congénitales*

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

### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

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

### *Affections du système immunitaire*

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

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

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs ; code ATC : L04AA06

#### Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthylrique du MPA. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des

purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques "de suppléance", le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Distribution

Après administration intraveineuse, le mycophénolate mofétil est rapidement et totalement transformé en son métabolite actif, le MPA. Aux concentrations cliniquement efficaces, l'acide mycophénolique est lié à 97 % à l'albumine plasmatique. Le taux en pro-drogue, mycophénolate mofétil, peut être mesuré dans le sang au cours de la perfusion; cependant après administration orale, ce taux est inférieur au seuil de détection (0,4 µg/ml).

Du fait du cycle entéro-hépatique, on observe en général 6-12 heures après l'administration des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA. L'aire sous la courbe (ASC) du MPA régresse de 40 % environ lorsque le mycophénolate mofétil est administré en même temps que la cholestyramine (4 g trois fois par jour), ce qui montre qu'il existe une importante recirculation liée au cycle entéro-hépatique.

### Biotransformation

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

### Élimination

Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme de MPA (< 1 % de la dose). Une dose de mycophénolate mofétil radio marqué administrée par voie orale a été intégralement retrouvée à raison de 93 % dans l'urine et de 6 % dans les fèces. La majorité (87 % environ) de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de MPAG.

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

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

### Équivalence avec la forme orale

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

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

Dans une étude effectuée avec une dose unique (6 sujets/groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) était de 28 à 75 % supérieure aux ASC moyennes enregistrées chez des sujets sains ou des patients souffrant d'une insuffisance rénale moins sévère. L'ASC moyenne du MPAG après administration d'une dose unique à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère était de 3 à 6 fois plus importante que celle enregistrée chez des patients souffrant d'un léger trouble de la fonction rénale ou chez des sujets sains, ce qui concorde avec l'élimination rénale connue du MPAG. Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec des doses multiples de mycophénolate mofétil chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère. Aucune donnée n'est disponible sur les transplantés hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

### *Retard à la reprise de fonction du greffon*

Chez les patients ayant présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, l'ASC<sub>(0-12h)</sub> moyenne du MPA était comparable à celle de transplantés chez lesquels un tel retard n'avait pas été observé. En revanche, l'ASC<sub>(0-12h)</sub> moyenne du MPAG plasmatique était 2 à 3 fois plus importante que chez les patients sans retard à la reprise de fonction du greffon. Il peut y avoir une augmentation transitoire de la fraction libre et de la concentration plasmatique du MPA chez les patients ayant présenté un retard à la reprise de fonction du greffon rénal. Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la posologie de CellCept.

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Sujets âgés*

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

### *Patients sous contraceptifs oraux*

Une étude avec CellCept administré à la posologie de 1g deux fois par jour a été conduite chez 18 femmes non transplantées (ne recevant pas d'autres immunosuppresseurs) en co-administration avec des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (0,02 mg à 0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05 mg à 0,15 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative de CellCept sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée lors de l'administration simultanée de CellCept (voir également rubrique 4.5).

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

Deux tests du potentiel génotoxique (test *in vitro* du lymphome de souris et test *in vivo* du micronoyau de moelle osseuse de souris) ont montré que le mycophénolate mofétil est potentiellement capable d'induire des aberrations chromosomiques. Ces effets peuvent être liés au mode d'action pharmacodynamique, c'est-à-dire l'inhibition de la synthèse des nucléotides des cellules sensibles. D'autres tests *in vitro*, mettant en évidence la mutation génique, n'ont pas démontré d'activité génotoxique.



Le mycophénolate mofétil n'a eu aucune influence sur la fertilité de rats mâles à des doses orales atteignant 20 mg/kg/jour. L'exposition systémique observée à cette dose représente 2 - 3 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour. Dans une étude sur la reproduction et la fertilité de rats femelles, des doses orales de 4,5 mg/kg/jour ont provoqué des malformations (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) chez la première génération, sans que des symptômes toxiques aient été constatés chez les mères. L'exposition systémique observée à cette dose représente environ la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les femelles de la première génération, ni à la génération suivante.

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

Dans les études de toxicologie conduites avec le mycophénolate mofétil chez le rat, la souris, le chien et le singe, l'hématopoïèse et les organes lymphoïdes ont été principalement atteints. Ces effets sont apparus pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose recommandée de 2 g/jour.

Des effets sur le tube digestif ont été observés chez le chien pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose recommandée de 2g par jour. Des effets rénaux et digestifs correspondant à une déshydratation ont aussi été observés chez le singe à la dose la plus forte (taux sanguins supérieurs ou équivalents à ceux obtenus chez l'homme). Ce profil de toxicité du mycophénolate mofétil chez l'animal correspond aux effets secondaires observés au cours des essais cliniques. Les données de tolérance chez l'homme se trouvent ainsi confirmées (voir rubrique 4.8).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Polysorbate 80  
acide citrique  
acide chlorhydrique  
chlorure de sodium.

### **6.2 Incompatibilités**

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

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

### 6.3 Durée de conservation

Poudre pour solution à diluer pour perfusion : 3 ans

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

### 6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Etape 1 :

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

Etape 2 :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12 mars 2018

**N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE**

**34009 561 939 4 3** CELLCEPT 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, flacon de 20 ml, Boîte de 4.

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière nécessite le recueil d'un accord de soins ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

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