

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
23 avril 2014

**CELLCEPT 250 mg, gélule**

Boîte de 100 (CIP : 34009 359 525 8 5)

**CELLCEPT 500 mg, comprimé**

Boîte de 50 (CIP : 34009 359 527 0 7)

**CELLCEPT 1 g/5 ml, poudre pour suspension buvable**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 359 529 3 6)

Laboratoire ROCHE SAS

|                            |  |
|----------------------------|--|
| DCI                        | mycophénolate mofétil  |
| Code ATC (2013)            | L04AA06 (agents immunosuppresseurs sélectifs)  |
| Motif de l'examen          | <b>Renouvellement de l'inscription</b>   |
| Liste concernée            | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>   |
| Indication(s) concernée(s) | « <b>CELLCEPT est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.</b> » |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

|  |   |
|--|---|
| AMM (procédure)  | Date initiale (procédure centralisée) :<br>CELLCEPT 250 mg, gélule : 14 février 1996<br>CELLCEPT 500 mg, comprimé : 14 février 1996<br>CELLCEPT 1g/5ml, poudre pour suspension buvable : 26 février 1999<br><br>Plan de Gestion des Risques |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Prescription initiale hospitalière semestrielle  |

|                |   |
|----------------|---|
| Classement ATC | 2013<br>L Agents néoplasiques et immunomodulateurs<br>L04 Agents immunosuppresseurs<br>L04A Agents immunosuppresseurs<br>L04AA Agents immunosuppresseurs sélectifs<br>L04AA06 Mycophénolate mofétil |
|----------------|---|

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03 décembre 2008 (JO du 26 mai 2009).

En date du 3 septembre 2008, dans son dernier avis dans le cadre du renouvellement d'inscription, la Commission avait conclu que « Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM ».

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication thérapeutique

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

### 03.2 Posologie

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

#### Utilisation en transplantation rénale :

Adultes : par voie orale, le traitement par CELLCEPT doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) : la dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m<sup>2</sup> administrés par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). CELLCEPT gélules doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est d'au moins 1,25 m<sup>2</sup>. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m<sup>2</sup>, la posologie de CELLCEPT gélules est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m<sup>2</sup>, la posologie de CELLCEPT gélules est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus importante que chez les adultes. Une réduction temporaire de la posologie ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire et devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

Enfants (< 2 ans) : les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées. Elles sont insuffisantes pour recommander une posologie et en conséquence l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

#### **Utilisation en transplantation cardiaque :**

Adultes : par voie orale, le traitement par CELLCEPT doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Enfants : aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie.

#### **Utilisation en transplantation hépatique :**

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

Enfants : aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation chez les personnes âgées (≥ 65 ans) : 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.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale : chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml.min<sup>-1</sup>.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.

Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques ou hépatiques atteints d'insuffisance rénale chronique sévère.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère : aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les transplantés rénaux atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère.

Traitement pendant les épisodes de rejet : l'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique du MPA ; une diminution de la dose ou une interruption du traitement n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de CELLCEPT en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 Transplantation rénale

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une revue systématique de la littérature visant à évaluer mycophénolate mofétil versus azathioprine en termes d'incidence de rejet aigu, de survie du patient et du greffon chez des patients transplantés rénaux<sup>1</sup>,
- une étude de suivi au long cours (médiane de 13,8 ans [0,1-17,3 ans]) de 133 patients australiens qui avaient été inclus dans une étude azathioprine (100 mg/jour (poids <75 kg) et 150 mg/jour poids (>75 kg)) versus mycophénolate mofétil (2 g/jour ou 3 g/jour)<sup>2</sup>,
- une étude prospective, randomisée, en ouvert, conduite dans un seul centre au Brésil, de comparaison de l'efficacité en termes d'incidence de rejet aigu confirmée par biopsie, de perte du greffon, de décès, d'un traitement immunosuppresseur à base de tacrolimus et de corticoïdes, en association avec le mycophénolate mofétil ou le sirolimus, portant sur 100 patients transplantés rénaux<sup>3</sup>.

Au total, ces nouvelles données confirment les données connues sur l'efficacité de CELLCEPT dans cette indication.

Le laboratoire a également fourni 2 publications non prises en compte car s'agissant d'une étude observationnelle d'introduction du mycophénolate mofétil à distance (plus de 6 mois) de la greffe rénale<sup>4</sup> et d'une étude rétrospective, non randomisée de comparaison de 2 groupes de patients transplantés rénaux : un groupe traité par l'association ciclosporine, prednisolone et mycophénolate mofétil (2 g/jour) et un groupe traité par l'association ciclosporine, prednisolone, azathioprine (75-100 mg/jour)<sup>5</sup>.

#### 4.1.2 Transplantation cardiaque

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité dans cette indication.

#### 4.1.3 Transplantation hépatique

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une revue systématique de la littérature dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de deux formulations d'acide mycophénolique : le mycophénolate mofétil et l'acide mycophénolique sous forme de sel de sodium, dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur avec un agent inhibiteur de la calcineurine à faibles doses chez des greffés hépatiques<sup>6</sup>.

---

<sup>1</sup> Knight S R, Russell NK, Barcena L, et al. Mycophenolate Mofetil Decreases Acute Rejection and may Improve Graft Survival in Renal Transplant Recipients When Compared with Azathioprine: A Systematic Review. *Transplantation* 2009; 87(6): 785–794.

<sup>2</sup> Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, et al. Mycophenolate Versus Azathioprine for Kidney Transplantation: A 15-Year Follow-Up of a Randomized Trial. *Transplantation* 2012;94(2): 152-158.

<sup>3</sup> Sampaio EL, Pinheiro-Machado P G, Garcia R, et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Clinical Transplantation* 2008; 22: 141–149.

<sup>4</sup> Meier-Kriesche HU, Merville P, Tedesco-Silva H, et al. Mycophenolate Mofetil Initiation in Renal Transplant Patients at Different Times Posttransplantation: The TranCept Switch Study. *Transplantation* 2011; 91: 984-990.

<sup>5</sup> Jorge S, Guerra J, Santana A, et al. Mycophenolate Mofetil: ten years' experience of a renal transplant unit. *Transplantation Proceedings*, 2008; 40: 700–704.

<sup>6</sup> Goralczyk AD, Bari N, Abu-Ajaj N, et al. Calcineurin Inhibitor Sparing With Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation: A systematic review of randomized controlled trials. *Am JI of Transplant*. 2012; 12(10):2601-2607.

Au total, ces nouvelles données confirment les données connues sur l'efficacité de CELLCEPT dans cette indication.

Le laboratoire a également fourni 2 publications non prises en compte car s'agissant de 2 études monocentriques, non comparatives : une étude d'introduction du mycophénolate mofétil en traitement d'entretien<sup>7</sup> et une étude portant sur une forme IV de mycophénolate mofétil chez des patients transplantés hépatiques<sup>8</sup>.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mars 2008 au 28 février 2013). L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques de tolérance publiées<sup>9,10,11,12,13,14</sup>.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans la section « 4.8 Effets indésirables » avec l'ajout (cf annexe) :

- Hyperplasie gingivale ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ),
- 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 d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par CELLCEPT. 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.
- *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.*

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

---

<sup>7</sup> Dumortier J, Guillaud O, Pittau G, et al. Introduction of Mycophenolate Mofetil in Maintenance Liver transplant Recipients: What Can We Expect? Results of a 10-Year Experience. Transplantation proceedings. 2010; 42: 2602-2606.

<sup>8</sup> Jain A, Sharma R, Ryan C, et al. Potential immunological advantage of intravenous Mycophenolate Mofetil with Tacrolimus and steroids in primary deceased donor liver transplantation and live donor liver transplantation without antibody induction. Liver transplantation. 2008; 14: 202-209.

<sup>9</sup> Kuypers DRJ, De Jonge H, Naesens M, et al. Current Target Ranges of Mycophenolic Acid Exposure and Drug-Related Adverse Events: A 5-Year, Open Label, Prospective, Clinical Follow-Up Study in Renal Allograft Recipients. Clinical Therapeutics. 2008; 30: 673-683.

<sup>10</sup> Hanvesakul R, Kubal C, Jham S, et al. Increased incidence of infections following the late introduction of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 4049-4053.

<sup>11</sup> Lopau K, Syamken K, Rubenwolf P, et al. Impact of Mycophenolate Mofetil on Wound Complications and Lymphoceles after Kidney Transplantation. Kidney blood Press Res 2010; 33: 52-59.

<sup>12</sup> Woillard JB, Rerolle JP, Picard N, et al. Risk of diarrhoea in a long-term cohort of renal transplant patients given mycophenolate mofetil: the significant role of the UGT1A8\*2 variant allele. Br J Clin Pharmacol 2010; 69(6): 675-683.

<sup>13</sup> Bouamar R, Elens L, Shuker N, et al. Mycophenolic Acid-Related Anemia and Leucopenia in Renal Transplant Recipients Are Related to Genetic Polymorphisms in CYP2C8. Transplantation 2012; 93(10): e39-e40.

<sup>14</sup> Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, et al. Cumulative Risk of Cardiovascular Events After Orthoptic Liver Transplantation. Liver Transpl 2012; 18: 370-375.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Une étude auprès d'un panel de 800 pharmacies PHARMACCESS sur la période du 10 au 17 octobre 2012 a recueilli 300 prescriptions de CELLCEPT qui se répartissaient pour :

- 68% en transplantation rénale ;
- 21% en transplantation hépatique ;
- 11% en transplantation cardiaque ou dans d'autres indications.

Selon le laboratoire, en 2012 le nombre total de patients sous CELLCEPT était de 40 864 (contre 34 714 en 2008).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>15</sup>.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 3 septembre 2008, la place de CELLCEPT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 septembre 2008 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les traitements immunosuppresseurs associés aux greffes d'organes sont administrés dans des situations cliniques graves, qui peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif du rejet d'organe en association à d'autres traitements immunosuppresseurs.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CELLCEPT reste important dans les indications de l'AMM.**

---

<sup>15</sup> HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Argumentaire. Novembre 2007.

## 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de CELLCEPT 250 mg, gélules, de CELLCEPT 500 mg, comprimés et de CELLCEPT 1g/5ml, poudre pour suspension buvable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

### ► **Conditionnements**

Comme la Commission l'a précédemment souligné dans ses avis du 18 décembre 2002 (inscription) et du 3 septembre 2008 (renouvellement d'inscription), les conditionnements en boîte de 100 gélules et de 50 comprimés ne sont pas adaptés. Les conditionnements les plus adaptés aux conditions de prescriptions sont de 120 gélules (au lieu de 100 gélules) et de 60 comprimés (au lieu de 50 comprimés).

Le conditionnement de CELLCEPT 1g/5ml, poudre pour suspension buvable est adapté aux conditions de prescriptions.

**Annexe : Modifications de RCP intervenues au cours des 5 dernières années**

| RCP en date du 28/02/2008   | RCP en date du 20/07/2012  |
|---|--|
| <p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interaction</b><br/>[...]</p> <p><u>Antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium</u> : il a été observé une diminution de l'absorption du mycophénolate mofétil en co-administration avec des antiacides.</p> | <p><b>Décision du 20/07/2012 (type II – II/0106)</b><br/> <b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interaction</b><br/>[...]</p> <p><del><u>Antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium</u> : il a été observé une diminution de l'absorption du mycophénolate mofétil en co-administration avec des antiacides.</del></p> <p><u>Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</u> : une diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique (AMP) a été observée lorsque des antiacides, tels que les hydroxydes de magnésium et d'aluminium et les IPP, incluant le lansoprazole et le pantoprazole, ont été administrés avec le CellCept®. Lorsque l'on compare les taux de rejet de greffe ou les taux de perte du greffon entre les patients traités par CellCept® prenant des IPP par rapport aux patients traités par CellCept® ne prenant pas d'IPP, aucune différence significative n'a été observée. Ces données permettent d'extrapoler cette conclusion à tous les antiacides car la réduction de l'exposition au CellCept® lorsqu'il est co-administré avec des hydroxydes de magnésium et d'aluminium est considérablement plus faible que lorsqu'il est co-administré avec les IPP.</p> <p>[...]</p> |
| <p><b>4.8 Effets indésirables</b><br/>[...]</p> <p><u>Affections congénitales</u> : voir rubrique 4.6 pour des informations complémentaires.</p>  | <p><b>Décision du 13/10/2009 (type II – II/0093) :</b><br/> <b>4.8 Effets indésirables</b><br/>[...]</p> <p><u>Affections congénitales</u> : voir rubrique 4.6 pour des informations complémentaires.</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> : 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.</p> <p>[...]</p>  |
| <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b><br/>[...]</p>  | <p><b>Décision du 25/05/2009 (type II – II/0086) :</b><br/> <b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b><br/>[...]</p>  |



Chez les patients traités par CellCept<sup>®</sup>, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à CellCept<sup>®</sup> lui-même, aux médicaments concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par CellCept<sup>®</sup>, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois, puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

Les patients doivent être avertis que pendant le traitement par CellCept<sup>®</sup>, 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.  
[...]

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

Norfloxacine et métronidazole : chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque CellCept<sup>®</sup> 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

Chez les patients traités par CellCept<sup>®</sup>, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à CellCept<sup>®</sup> lui-même, aux médicaments concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par CellCept<sup>®</sup>, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours ~~des~~ **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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. Toute modification du traitement par CellCept<sup>®</sup> 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 doivent être avertis que pendant le traitement par CellCept<sup>®</sup>, 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.  
[...]

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

Norfloxacine et métronidazole : chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque CellCept<sup>®</sup> 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®.

MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de CellCept®.

Ciprofloxacine et 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 son arrêt. 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.

Tacrolimus :

Chez les transplantés hépatiques recevant CellCept® et du tacrolimus, l'ASC et la  $C_{max}$  du MPA, le métabolite actif de CellCept®, n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses répétées de CellCept® (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez des 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).  
[...]

Tacrolimus :

Chez les transplantés hépatiques recevant CellCept® et du tacrolimus, l'ASC et la  $C_{max}$  du MPA, le métabolite actif de CellCept®, n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de tacrolimus. Par contre, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses répétées de CellCept® (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez des 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).  
[...]

#### 4.8 Effets indésirables

Appareil digestif : 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.

#### 4.8 Effets indésirables

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.

[...]

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

[...]

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

|   |   |
|---|---|
| <p>isolés d'anémie aplasique et d'aplasie médullaire dont certains ont été d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par CellCept®.</p> <p><u>Hypersensibilité</u> : des réactions d'hypersensibilité, incluant angioedème et réaction anaphylactique, ont été rapportées.</p> <p>[...]</p>  | <p>isolés d'anémie aplasique et d'aplasie médullaire dont certains ont été d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par CellCept®.</p> <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> : 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 « <i>left shift</i> ») 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®.</p> <p><u>Hypersensibilité</u> : des réactions d'hypersensibilité, incluant angioedème et réaction anaphylactique, ont été rapportées.</p> <p>[...]</p>       |
| <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b><br/>[...]<br/>Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, telles que des infections opportunistes, des infections létales ou des infections généralisées (voir rubrique 4.8).</p> <p>Des cas de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés chez des patients traités par CellCept®. Les cas rapportés étaient généralement associés à des facteurs de risque de LEMP, parmi lesquels les traitements immunosuppresseurs et une altération de la fonction immunitaire. Chez les patients immunodéprimés, les médecins doivent envisager un diagnostic de LEMP parmi les</p> | <p><b>Décision du 23/10/2008 (type II – II/0084) :</b><br/><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b><br/>[...]<br/><del>Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, telles que des infections opportunistes, des infections létales ou des infections généralisées (voir rubrique 4.8).</del></p> <p>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).</p> <p><del>Des cas de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés chez des patients traités par CellCept®. Les cas rapportés étaient généralement associés à des facteurs de risque de LEMP, parmi lesquels les traitements immunosuppresseurs et une altération de la fonction immunitaire. Chez les patients immunodéprimés, les médecins doivent envisager un diagnostic de LEMP parmi les</del></p> |

|  |   |
|--|---|
| <p>diagnostics différentiels chez les patients présentant des symptômes neurologiques et une consultation avec un neurologue doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement justifiée. Il doit être envisagé de réduire l'immunosuppression totale des patients qui développent une LEMP. Cependant, chez les patients transplantés, la réduction de l'immunosuppression peut présenter un risque pour le greffon.</p>   | <p><del>diagnostics différentiels chez les patients présentant des symptômes neurologiques et une consultation avec un neurologue doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement justifiée. Il doit être envisagé de réduire l'immunosuppression totale des patients qui développent une LEMP. Cependant, chez les patients transplantés, la réduction de l'immunosuppression peut présenter un risque pour le greffon.</del></p> <p>La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC comptent parmi les infections opportunistes. 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.</p> <p>[...]</p>   |
| <p><b>4.8. Effets indésirables</b><br/>[...]<br/><u>Troubles liés à l'immunosuppression</u> : infections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, notamment méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés chez des patients traités par CellCept®. Les cas rapportés étaient généralement associés à des facteurs de risque de LEMP, parmi lesquels les traitements immunosuppresseurs et une altération de la fonction immunitaire.</p> <p>Des agranulocytoses (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>) 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®.</p> <p>[...]</p> | <p><b>4.8. Effets indésirables</b><br/>[...]<br/><u>Troubles liés à l'immunosuppression</u> : 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) d'évolution parfois fatale associée au virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont CellCept®. Les cas rapportés étaient généralement associés à des facteurs de risque de LEMP, parmi lesquels les traitements immunosuppresseurs et une altération de la fonction immunitaire.</p> <p>Des agranulocytoses (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>) 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®.</p> <p>[...]</p> |