

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE
Malformations congénitales observées après utilisation de CellCept®
durant la grossesse

Neuilly, Novembre 2007

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire Roche souhaite vous informer de nouvelles données de pharmacovigilance concernant CellCept® (mycophénolate mofétil).

A la suite de l'analyse du Registre Nord-Américain de Grossesses en transplantation et des cas de grossesses issus de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire Roche, la rubrique 4.6 (Grossesse et allaitement) du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de CellCept® a été mise à jour. La rubrique mentionne désormais la survenue de malformations congénitales (incluant des malformations de l'oreille, c'est-à-dire oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente) chez des enfants de patientes exposées durant la grossesse à CellCept®, en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Depuis la commercialisation de CellCept®⁽¹⁾ en 1995, les données issues du Registre Nord-Américain de Grossesses en transplantation⁽²⁾ et du système international de notification des événements indésirables du laboratoire Roche ont mis en évidence une augmentation du risque de malformations congénitales, incluant des malformations de l'oreille (c'est-à-dire oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente) chez les enfants de patientes traitées par CellCept® durant la grossesse.

Ainsi, depuis la mise sur le marché de CellCept®, 43 cas de grossesses avec nouveau-nés vivants exposés *in utero* à CellCept® ont été rapportés au laboratoire Roche. Dans dix cas, des malformations structurelles ont été observées, dont cinq cas incluaient une malformation de l'oreille. Nous considérons que cette information doit figurer dans la rubrique Grossesse du RCP.

(1) CellCept® (mycophénolate mofétil), est un immunosuppresseur indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique, ainsi que chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) bénéficiant d'une transplantation rénale.

(2) Références : Nicole M. Sifontis, Lisa A. Coscia, Serban Constantinescu, Antonella F. Lavelanet, Michael J. Moritz et Vincent T. Armenti, Pregnancy Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients With Exposure to Mycophenolate Mofetil or Sirolimus. *Transplantation* 2006 ; 82 : 1698-1702.

Nous souhaitons vous rappeler les précautions particulières relatives à l'utilisation de CellCept® durant la grossesse :

- CellCept® peut avoir un effet nocif sur le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception. Les médecins doivent recommander aux patientes l'utilisation d'une contraception efficace et les informer des malformations congénitales rapportées lors de l'utilisation de CellCept® durant la grossesse. Une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement par CellCept®, pendant le traitement, ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt.
- Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par CellCept® en l'absence d'un résultat négatif d'un test de grossesse. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.
- L'utilisation de CellCept® n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus. Elle doit par conséquent être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique plus adaptée n'est disponible.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu ainsi que tout cas de grossesse sous CellCept® doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr ou dans le fascicule du dictionnaire VIDAL® intitulé « Informations pratiques »).

Pour votre information, vous trouverez ci-joint le RCP mis à jour de CellCept®.

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de CellCept®, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : 01 46 40 51 91.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot
Pharmacien responsable
N°116201 – Section B

Estelle Schabelman
Directeur Médical adjoint

CELLCEPT® 500 mg, comprimés - CELLCEPT® 250 mg, gélules - CELLCEPT® 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable. CELLCEPT® 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. COMPOSITION : Comprimé : mycophénolate mofétil 500 mg. Excipients : cellulose microcristalline, polyvidone (K-90), croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. Enrobage : méthylhydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol 400, laque d'indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172). Gélule : mycophénolate mofétil 250 mg. Excipients : amidon de maïs préagglutiné, croscarmellose sodique, polyvidone (K-90) et stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine, indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium, gomme laque. Poudre pour suspension buvable : Chaque flacon contient 35 g de mycophénolate mofétil dans 110 g de poudre pour suspension buvable. 5 ml de la suspension reconstituée contiennent 1 g de mycophénolate mofétil. Excipients : sorbitol, silice colloïdale anhydre, citrate de sodium, lécithine de soja, arômes de fruits mélangés, gomme de xanthane, aspartame (E951), parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et acide citrique anhydre. L'aspartame contient de la phénylalanine en quantité correspondant à 2,78 mg / 5 ml de suspension. Poudre à diluer pour perfusion : Chaque flacon contient l'équivalent de 500 mg de mycophénolate mofétil (sous forme de chlorhydrate). Excipients : Polysorbate 80, acide citrique, acide chlorhydrique et chlorure de sodium. 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 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** 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 (sauf poudre pour perfusion) ou hépatique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** La mise en œuvre et le suivi du traitement par Cellcept doivent être effectués par des médecins spécialistes ayant les compétences correspondantes. **ATTENTION : LA SOLUTION POUR PERFUSSION DE CELLCEPT NE DOIT JAMAIS ÊTRE ADMINISTREE PAR INJECTION INTRAVEINEUSE RAPIDE OU BOLUS INTRAVEINEUX.** 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. 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 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination). **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) ou 5 ml de suspension buvable 2 fois par jour ; par voie I.V., la dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). **Utilisation de Cellcept en pédiatrie :** Cellcept voie orale : Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) la dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m² administrés par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour ou de 2 g/10 ml de suspension buvable par jour). Cellcept comprimé doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est d'au moins 1,25 m². Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m² la posologie de Cellcept gélules est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m² la posologie de Cellcept gélules est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus importante que chez les adultes (voir Effets indésirables). 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. **Cellcept pour perfusion :** 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. **Utilisation en transplantation cardiaque (sauf Cellcept poudre pour perfusion) :** 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 : 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. Cellcept voie orale : 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. Cellcept pour perfusion : 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 hépatiques en pédiatrie. **Utilisation chez les personnes âgées (≥ 65 ans) :** Cellcept voie orale : 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. Cellcept pour perfusion : Les doses recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux ou hépatiques sont appropriées chez 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⁻¹.1,73m⁻²), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de Cellcept deux fois par jour, en dehors de la période immédiate 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 Propriétés pharmacocinétiques). 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. **Note :** si nécessaire, Cellcept 1g/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). **CONTRE-INDICATIONS :** Des réactions d'hypersensibilité à Cellcept ont été observées (voir Effets indésirables). Cellcept est donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil ou à l'acide mycophénolique. Cellcept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion est contre-indiqué chez les patients qui sont allergiques au polysorbate 80. Cellcept est contre-indiqué chez la femme allaitante (cf Grossesse et allaitement). Pour les informations concernant l'usage pendant la grossesse et les mesures contraceptives requises, voir Grossesse et allaitement. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont Cellcept, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir Effets indésirables). 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. Les patients traités par Cellcept doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicable, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression. Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, telles que des infections opportunistes, des infections létales ou des infections généralisées (voir Effets indésirables). Chez les patients traités par Cellcept, il convient de surveiller l'apparition d'une neuropathie qui peut être liée à Cellcept lui-même, aux médicaments concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par Cellcept, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois puis une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles < 1,3 . 10³/µl), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement. 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). La vaccination antigrippale peut s'avérer utile. Les prescripteurs doivent se référer aux lignes directrices nationales concernant la vaccination antigrippale. Le traitement par Cellcept ayant 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'IMPDPH (inosine monophosphate deshydrogénase), il doit donc en théorie être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hydropoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller. Il est recommandé de ne pas administrer Cellcept en même temps que le azathioprine, car une telle association n'a pas été étudiée. Compte tenu de la réduction significative de l'ASC du MPA par la cholestyramine, la prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de Cellcept et de médicaments qui interfèrent avec le cycle entero-hépatique, car l'efficacité de Cellcept pourrait être diminuée. Le rapport bénéfice/risque de l'association du mycophénolate mofétil avec du tacrolimus ou du sirolimus n'a pas été établi (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Une certaine recirculation entero-hépatique est prévisible après l'administration intraveineuse de Cellcept. Cellcept 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable contient de l'aspartame. De ce fait, il convient de prendre des précautions si Cellcept 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable est administré à des patients atteints de phénylcétonurie (voir Liste des excipients). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION :** Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte. **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 avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium :** Il a été observé une diminution de l'absorption du mycophénolate mofétil en co-administration avec des antiacides. **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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante car l'efficacité de Cellcept pourrait être diminuée. **Médicaments interférant avec le cycle entero-hépatique :** La prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec le cycle entero-hépatique car l'efficacité de Cellcept pourrait être diminuée. **Ciclosporine A :** Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A 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. **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 Posologie et mode d'administration) 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 valaciclovir 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 Propriétés pharmacocinétiques). **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 (ASCO-12h) de 18 % à 70 %. Il est en conséquence recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de Cellcept en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque la rifampicine est administrée de façon concomitante. **Sirolimus :** chez les transplantés rénaux, l'administration concomitante de Cellcept et de ciclosporine A a entraîné une diminution de l'exposition au MPA de 30-50 % comparé aux patients recevant l'association de sirolimus et de doses similaires de Cellcept (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Sévélamer :** une diminution de la C_{max} et de l'ASCO-12h 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. **Triméthoprime/sulfaméthoxazole :** Aucune répercussion sur la biodisponibilité du MPA n'a été constatée. **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. **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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Autres interactions :** 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. **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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par Cellcept avant d'avoir obtenu le résultat négatif d'un test de grossesse. Une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement par Cellcept, pendant le traitement ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt (voir Interactions avec d'autres médicaments ou autres formes d'interactions). Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse. L'utilisation de Cellcept n'est pas recommandée pendant la grossesse et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible. Cellcept ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus. Les données concernant l'utilisation de Cellcept chez la femme enceinte sont limitées. Cependant, des malformations congénitales incluant des malformations de l'oreille, c.-à-d. oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente, ont été rapportées chez des enfants de patientes exposées à Cellcept en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. On a 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 Contre-indications). **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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 risques d'être affectée. **EFFETS INDESIRABLES :** Les effets indésirables suivants concernent les réactions inattendues observées lors des essais cliniques. Les principales réactions indésirables liées à l'administration de Cellcept en association avec la ciclosporine et aux corticoïdes sont : diarrhée, leucopénie, infections généralisées et vomissements. En outre, il apparaît que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Lors d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux recevant Cellcept (2 g par jour), cardiaques ou hépatiques (2 ou 3 g par jour) en association avec d'autres immunosuppresseurs et suivis pendant plus d'un an, 0,6% des patients ont développé un syndrome lymphoprolifératif ou un lymphome. L'incidence de cancer cutané 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Chez les patients recevant CellCept (2 g ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques ou hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéo-muqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalo virus et herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalo virus était de 13,5%. **Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans)** : Dans une étude clinique conduite chez 92 patients âgés de 2 à 18 ans ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de CellCept deux fois par jour. Cependant, les effets indésirables suivants, considérés comme étant liés au traitement, ont été plus fréquents dans la population pédiatrique comparée à la population adulte et ce plus particulièrement chez les enfants âgés de moins de 6 ans : diarrhées, sepsis, leucopénie, anémie et infection. **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Les patients âgés (≥ 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés traités par CellCept comme composante d'un traitement immunosuppresseur, peuvent présenter un risque accru par rapport aux patients plus jeunes, d'apparition de certaines infections (incluant les infections fongiques invasives à cytomégalo virus) 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 ≥ 1/10 et chez ≥ 1/100 à < 1/10 des patients traités par CellCept au cours d'études cliniques contrôlées chez les transplantés rénaux (2 g par jour) et hépatiques sont présentées dans le tableau ci-contre. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence, utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. 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, cardiaque ou hépatique. Les autres réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation sont décrites ci-après avec leurs fréquences rapportées entre parenthèses si elles sont connues. **Appareil digestif** : Colite y compris colite à cytomégalo virus (≥ 1/100 à < 1/10), pancréatite (≥ 1/100 à < 1/10), cas isolés d'atrophie villositaire intestinale. **Troubles liés à l'immunosuppression** : infections graves pouvant menacer la vie du patient, incluant méningite, endocardite, tuberculose et infections à mycobactéries atypiques. Des agranulocytoses (≥ 1/1 000 à < 1/100) et des neutropénies ont été rapportés ; par conséquent une surveillance régulière des patients prenant CellCept est recommandée (voir la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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. **Hypersensibilité** : des réactions d'hypersensibilité, incluant angioedème et réaction anaphylactique ont été rapportées. **Affections congénitales** : cf Grossesse et allaitement pour des informations complémentaires. **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 myélosuppression (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si une neutropénie apparaît, le traitement par CellCept doit être interrompu ou la posologie diminuée (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 Propriétés pharmacocinétiques). **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs : Code ATC : L04AA06. Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthyle du MPA. Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques "de suppléance", le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES** : Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation préréactionnelle complète. Après administration intraveineuse, le mycophénolate mofétil est rapidement et totalement transformé en son métabolite actif, le MPA. L'activité immunosuppressive de CellCept, mise en évidence par la diminution de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94% de celle du mycophénolate mofétil administré par voie i.v. L'alimentation n'a eu aucun effet sur l'importance de l'absorption (ASC du MPA) du mycophénolate mofétil administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois la C_{max} du MPA a été réduite de 40% en présence d'aliments. Après sa prise orale, le mycophénolate mofétil n'est pas mesurable dans le plasma. 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'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. Le MPA est transformé principalement par la glucuronyl transférase en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), lequel n'est pas pharmacologiquement actif. Une quantité négligeable de substance est excrétée dans l'urine sous forme de MPA (< 1 % de la dose). Une dose de mycophénolate mofétil radiomarqué 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. 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). Les valeurs de l'ASC du MPA obtenues après administration de 1 g deux fois par jour de CellCept par voie IV 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. **Insuffisance rénale** : Dans une étude effectuée avec une dose unique (6 sujets par groupe), l'ASC moyenne du MPA plasmatique chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml.min⁻¹.1,73 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. Cependant, 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 2-3 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 de l'affection. Toutefois, une hépatopathie consistant en une atteinte prédominante de la fonction biliaire, par exemple une cirrhose biliaire primitive, peut avoir des effets différents. **Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans)** : Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 49 enfants transplantés rénaux ayant reçu par voie orale 600 mg/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant CellCept à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post transplantation. Quel que soit le groupe d'âge considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post transplantation. **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Les paramètres pharmacocinétiques de CellCept chez le sujet âgé n'ont pas été totalement évalués. **Contraceptifs oraux** : La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée lors de l'administration simultanée de CellCept (voir également Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Une étude avec CellCept administré à la posologie de 1g deux fois par jour a été conduite chez 18 femmes non transplantées (ne recevant pas d'autres immunosuppresseurs) en co-administration avec des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (0,02 mg à 0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05 mg à 0,15 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative de CellCept sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progesterone n'ont pas été significativement modifiés. **DONNEES DE SECURITE**

Réactions indésirables probablement ou possiblement liées à CellCept rapportées chez des patients traités par CellCept associé à la ciclosporine et à la corticothérapie lors d'essais cliniques chez les transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques	
Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables
Infections et infestations	Très fréquent Fréquent Septicémie, candidose gastrointestinale, infection des voies urinaires, herpès, zona 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 Fréquent Leucopénie, thrombopénie, anémie Pancytopénie, leucocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Fréquent - Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie (sauf pour la forme injectable), goutte (sauf pour la forme injectable), anorexie
Affections psychiatriques	Très fréquent Fréquent - Agitation (sauf pour la forme injectable), confusion (sauf pour la forme injectable), dépression, anxiété (sauf pour la forme injectable), troubles de la pensée, insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent Fréquent - Convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, syndrome myasthénique (sauf pour la forme injectable), céphalées, paresthésies, dysgueusie (sauf pour la forme injectable)
Affections cardiaques	Très fréquent Fréquent - Tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent Fréquent - Hypotension, hypertension, vasodilatation (sauf pour la forme injectable)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Fréquent - Epanchement pleural, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées. Hémorragie digestive, péritonite, ileus, colite, ulcère gastrique, ulcère duodénal, gastrite, oesophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, éructation (sauf pour la forme injectable)
Affections hépatobiliaires	Très fréquent Fréquent - Hépatite, ictere (sauf pour la forme injectable), hyperbilirubinémie (sauf pour la forme injectable)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent Fréquent - Hypertrophie cutanée (sauf pour la forme injectable), 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 - Cedème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Très fréquent Fréquent - Augmentation des enzymes hépatiques, hypercréatininémie, augmentation de la lactate déshydrogénase, hyperurémie (sauf pour la forme injectable), augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques, perte de poids

Note : lors des études de phase III, 501 patients ont été traités pour la prévention des rejets en transplantation rénale par 2 g de CellCept oral par jour ; en ce qui concerne la transplantation cardiaque 289 patients ont reçu 3 g de CellCept oral par jour et en transplantation hépatique 277 patients ont été traités par 2 g par jour de CellCept en perfusion avec un relais de 3 g par jour de CellCept par voie orale.

PRECLINIQUES : 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'oncogénèse chez l'animal a conduit à une exposition systémique (ASC ou C_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités par CellCept à la dose de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités par CellCept à la dose clinique recommandée de 3 g/jour (*per os*). Deux tests du potentiel génotoxique (test *in vitro* sur 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⁻¹.jour⁻¹. L'exposition systémique observée à cette dose représente 2 à 3 fois celle obtenue chez l'homme à la dose de 2 g/jour chez les transplantés rénaux et 1,3 à 2 fois celle enregistrée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour (*per os*). Dans une étude sur la reproduction et la fertilité de rats femelles, des doses orales de 4,5 mg.kg⁻¹.jour⁻¹ ont provoqué des malformations (comportant 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 relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour (*per os*). 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⁻¹.jour⁻¹ (comportant anophthalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg.kg⁻¹.jour⁻¹ (comportant malformations cardiovasculaires et rénales telles que cordon ombilical ectopique ou rein ectopique, hernie ombilicale ou diaphragmatique), sans manifestations toxiques chez la mère. L'exposition systémique observée à ces doses représente environ la moitié de 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 (*per os*). Se reporter à Grossesse et allaitement. Dans les études de toxicologie conduites avec le mycophénolate mofétil chez le rat, la souris, le chien et le singe, l'hématopoïèse et les organes lymphoïdes ont été principalement atteints. Ces effets sont apparus pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez les transplantés rénaux après administration de 2 g/jour. Des effets sur le tube digestif ont été observés chez le chien pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose recommandée. Des effets rénaux et digestifs correspondant à une déshydratation ont aussi été observés chez le singe à la dose la plus forte (taux sanguins équivalents ou supérieurs à ceux obtenus chez l'homme). Ce profil de toxicité du mycophénolate mofétil chez l'animal correspond aux effets secondaires observés au cours des essais cliniques. Les données de tolérance chez l'homme se trouvent ainsi confirmées (voir Effets Indésirables). **INCOMPATIBILITES :** 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 supplémentaire pour perfusion. Poudre pour suspension buvable, poudre pour solution à diluer pour perfusion : ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination. **CONSERVATION : Gélules et comprimés :** Trois ans. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **Poudre pour suspension buvable :** Deux ans. La suspension reconstituée a une durée de conservation de deux mois. La poudre pour suspension buvable et la suspension reconstituée doivent être conservées à une température ne dépassant pas 30°C. **Poudre pour solution à diluer pour perfusion :** 3 ans. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. **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. A conserver entre 15°C et 30°C. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR : Poudre pour suspension buvable :** Chaque flacon contient 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. Un bouchon adaptateur et 2 seringues pour administration orale sont fournis. **Poudre pour solution à diluer pour perfusion :** 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. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION :** Etant donné que le mycophénolate mofétil a un effet tératogène chez le rat et le lapin, il ne faut pas écraser les comprimés ni ouvrir ou écraser les gélules de CellCept. La poudre contenue dans les gélules de CellCept et dans la suspension buvable ne doit pas être inhalée, ni entrer en contact avec la peau et les muqueuses. De même la suspension reconstituée ne doit pas entrer en contact avec la peau. En cas de contact accidentel, bien laver au savon et à l'eau ; rincer les yeux à l'eau courante. Il est recommandé que CellCept 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable soit reconstitué par un pharmacien avant d'être délivré à un patient. **Préparation de la suspension buvable :** • agiter le flacon fermé à plusieurs reprises afin de fluidifier la poudre, • verser 94 ml d'eau purifiée dans un verre gradué, • ajouter environ la moitié du volume total d'eau purifiée dans le flacon et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute, • ajouter le reste de l'eau et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute, • retirer le bouchon de sécurité enfant avant d'introduire le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon, • refermer soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Ceci permettra le positionnement adéquat du bouchon adaptateur dans le flacon et assurera la sécurité bouchon vis-à-vis des enfants, • indiquer la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 2 mois). **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 :** 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. Agiter doucement le flacon pour dissoudre le médicament afin d'obtenir une solution légèrement jaune. 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 :** 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. 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 et 30°C. Comme le mycophénolate mofétil a montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin, éviter le contact direct des solutions reconstituées de CellCept avec la peau ou les muqueuses. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon, rincer les yeux avec de l'eau claire. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Liste I. Agréé aux collectivités (toutes formes). **CELLCEPT® formes orales :** prescription initiale hospitalière de 6 mois. Remboursé SS à 100 %. **CELLCEPT® pour perfusion :** médicament réservé à l'usage hospitalier. **NUMEROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS :** CELLCEPT® 500 mg, comprimés : EU/1/96/005/002, CIP 359 527-0, boîte de 50 comprimés (en plaquette thermoformée de 10) : Prix 142,55 €. CTJ : en transplantation rénale 11,40 € - en transplantation cardiaque et hépatique 17,10 € - CELLCEPT® 250 mg, gélules : EU/1/96/005/001, CIP 359 525-8, boîte de 100 gélules (en plaquette thermoformée de 10) : Prix 142,55 €. CTJ : en transplantation rénale 11,40 € - en transplantation cardiaque et hépatique 17,10 € - CELLCEPT® 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable : EU/1/96/005/006, CIP 359 529-3, boîte de un flacon de 110 g de poudre. Prix 196,64 €. CTJ : en transplantation rénale : 11,24 € - en transplantation cardiaque et hépatique : 16,85 €. **CELLCEPT® 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion :** EU/1/96/005/005, boîte de 4 flacons. CIP 561 939-4. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Roche Registration Limited - 6, Falcon Way - Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume Uni. Représentant local : ROCHE, 52 boulevard du Parc, 92521 Neuilly sur Seine Cedex. Tél. : 01 46 40 50 00. **DATE D'APPROBATION / REVISION :** Octobre 2007- V 10/07

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 0146405000.

