RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CellCept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CellCept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients adultes et pédiatriques (de 1 an à 18 ans) ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes
Transplantation rénale
Le traitement avec 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g administrée deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), soit 5 mL de suspension buvable 2 fois par jour.

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

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

Population pédiatrique (de 1 an à 18 ans)
Les informations sur les posologies pédiatriques de cette rubrique s'appliquent à l'ensemble des formes orales de la gamme de produits contenant du mycophénolate mofétil. Les différentes formulations orales ne doivent pas être substituées sans surveillance médicale.

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

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

Le mycophénolate mofétil poudre pour suspension buvable doit être utilisé chez les patients qui n'ont pas la capacité d'avaler des gélules ou comprimés et/ou qui ont une surface corporelle inférieure à 1,25 m^2 en raison du risque accru d'étouffement. Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m^2, la posologie du mycophénolate mofétil en gélules est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g). Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m^2, la posologie du mycophénolate mofétil en gélules ou comprimés est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 4.8), une réduction temporaire de la dose ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire ; cela devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

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

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

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

Le tableau illustre les doses et volumes calculés théoriquement pour les deux schémas posologiques. Comme la seringue pour administration orale n'a que des graduations en 0,25 mL (correspondant chacune à une dose de 50 mg), le volume en mL a été arrondi à la graduation la plus proche.
[A]basée sur la formule de Mosteller pour le calcul de la surface corporelle (SC) :
SC (m^2) = $\sqrt{(Taille\ (cm) x\ Poids\ (kg))/3600}$
[B] Les doses supérieures à 5 mL doivent être réalisées avec deux prélèvements d'au moins 1 mL. Si cela est possible, pour les patients capables d'avaler, passer aux formes orales solides.

Utilisation chez les populations particulières
Patients âgés
Les doses recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques sont appropriées pour les patients âgés.

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

Insuffisance hépatique sévère
Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les transplantés rénaux atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère. Aucune donnée n'est disponible concernant les transplantés cardiaques atteints de maladie hépatique parenchymateuse sévère.

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

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

Mode d'administration

Par voie orale

Note : Si nécessaire, CellCept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable peut être administré par un tube nasogastrique d'un diamètre minimum de

8 French (diamètre intérieur minimum 1,7 mm).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament
Le mycophénolate mofétil ayant montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin, éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre avec la peau ou les muqueuses ainsi que le contact direct de la suspension reconstituée avec la peau. Si un tel contact a lieu, laver abondamment avec de l'eau et du savon ; rincer les yeux à l'eau courante.

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

4.3 Contre-indications

Le traitement est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité à ce médicament ont été observées (voir rubrique 4.8).

- chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces (voir rubrique 4.6).

- en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

- pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).

- chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Néoplasies

Les patients recevant un traitement 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 le mycophénolate mofétil, ont un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). Ces infections incluent des réactivations virales comme l'hépatite B ou l'hépatite C et des infections causées par les polyomavirus (la néphropathie associée au virus BK, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC). Des cas d'hépatites dus à une réactivation d'une hépatite B ou d'une hépatite C ont été rapportés chez les patients porteurs et traités par des 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. L'acide mycophénolique a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T, ainsi cela peut entraîner une plus grande sévérité de la COVID-19, et une prise en charge clinique appropriée doit être envisagée.

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

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par mycophénolate mofétil en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement du mycophénolate mofétil par un autre immunosuppresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires.
Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).
Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires persistants, tels que toux et dyspnée, des investigations complémentaires doivent être rapidement menées.

Hématologie et système immunitaire

Chez les patients traités par mycophénolate mofétil, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée au traitement lui-même, aux traitements concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par mycophénolate mofétil, 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 x 10^3/µL), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le mycophénolate mofétil.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients traités par mycophénolate mofétil 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 mycophénolate mofétil. Toute modification du traitement par mycophénolate mofétil doit être uniquement entreprise sous étroite surveillance chez les transplantés afin de limiter le risque de rejet du greffon (voir rubrique 4.8).

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

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

Appareil digestif

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

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

Interactions

La prudence est de rigueur en cas de modification des schémas thérapeutiques lors de l'association à des immunosuppresseurs qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique du MPA. Par exemple si l'on passe de la ciclosporine à des immunosuppresseurs dépourvus de cet effet, tels que tacrolimus, sirolimus ou belatacept, et inversement, cela peut modifier l'exposition au MPA. Les médicaments qui interfèrent avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du MPA, (tels que la cholestyramine, les antibiotiques) doivent être utilisés avec prudence en raison d'une possible diminution des concentrations plasmatiques du mycophénolate et de son efficacité (voir également rubrique 4.5).

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

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

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

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

Suivi thérapeutique pharmacologique

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

Populations particulières

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

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

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

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

Effets tératogènes

Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme. Des avortements spontanés (taux de 45 % à 49 %) et des malformations congénitales (taux estimé de 23 % à 27 %) ont été rapportés après exposition au mycophénolate mofétil pendant la grossesse. C'est pourquoi, le traitement est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe. Les patientes en âge de procréer doivent être averties des risques et suivre les recommandations fournies en rubrique 4.6 (par exemple les méthodes de contraception, les tests de grossesse) avant, pendant et après le traitement par mycophénolate mofétil. Les médecins doivent s'assurer que les patientes prenant du mycophénolate mofétil comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de suspicion de grossesse.

Contraception (voir rubrique 4.6)

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

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

Matériel éducationnel

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

Précautions additionnelles

Les patients ne doivent pas faire de don du sang pendant le traitement et sur une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate mofétil. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement ainsi que sur une période d'au moins 90 jours après l'arrêt du mycophénolate mofétil.

Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle

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

Teneur en sodium

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

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

Aciclovir

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

Antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

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

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

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

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

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

Par contre, en cas d'arrêt d'un traitement concomitant par la CsA, une augmentation d'environ 30 % de l'ASC du MPA doit être attendue. La CsA interfère avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du MPA. Cela entraîne une diminution de 30 à 50% de l'exposition au MPA chez les patients transplantés rénaux traités par mycophénolate mofétil et CsA, par rapport à ceux recevant des doses similaires de mycophénolate mofétil et sirolimus ou belatacept (voir également rubrique 4.4). Inversement, des modifications de l'exposition au MPA sont attendues lorsque les patients sont traités par un immunosupresseur qui n'interfère pas avec le cycle entéro-hépatique du MPA en remplacement de la ciclosporine.

Les antibiotiques qui éliminent les bactéries productrices de β-glucuronidase dans l'intestin (tels que les aminoglycosides, les céphalosporines, les fluoroquinolones, et les antibiotiques de la classe des pénicillines) peuvent interférer avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique du MPA/MPAG, entraînant ainsi une diminution de l'exposition systémique du MPA. Les informations concernant les antibiotiques suivants sont

disponibles :

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

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

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

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

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

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

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

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

Contraceptifs oraux
La pharmacodynamie et la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 5.2).

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

Interaction potentielle

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Le mycophénolate mofétil est contre indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée pour prévenir un rejet de greffe. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

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

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

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

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate 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 au mycophénolate en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :

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

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées :

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

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

Allaitement

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

Hommes

Les données cliniques limitées disponibles n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés dans les grossesses issues d'un père traité par mycophénolate 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 mycophenolate est génotoxique à des concentrations dépassant les taux d'exposition thérapeutique chez l'Homme mais avec une faible marge, de telle sorte que l'existence d'un risque d'effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclue.

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

Fertilité

Le mycophénolate mofétil n'a eu aucune influence sur la fertilité de rats mâles à des doses orales atteignant 20 mg/kg/jour. L'exposition systémique observée à cette dose représente 2 à 3 fois celle obtenue chez les transplantés rénaux à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Dans une étude sur la reproduction et la fertilité de rats femelles, des doses orales de 4,5 mg/kg/jour ont provoqué des malformations (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) chez la première génération, sans que des symptômes toxiques aient été constatés chez les mères. L'exposition systémique observée à cette dose représente environ la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et environ 0,3 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les femelles de la première génération, ni à la génération suivante.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables (EI) observés pendant les essais cliniques et après commercialisation sont présentés dans le tableau 1, par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥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) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Du fait des différences importantes observées pour la fréquence de certains effets indésirables à travers les différentes indications de transplantation, la fréquence est présentée séparément pour les patients transplantés rénaux, hépatiques et cardiaques.

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

Effet indésirable **Classe de systèmes d'organes (MedDRA)**	**Transplantés rénaux**	**Transplantés hépatiques**	**Transplantés cardiaques**
	Fréquence	Fréquence	Fréquence
Infections et infestations			
Infections bactériennes	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Infections fongiques	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Infections protozoaires	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Infections virales	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			
Tumeur bénigne de la peau	Fréquent	Fréquent	Fréquent

Lymphome	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Trouble lymphoprolifératif	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Tumeur	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Cancer de la peau	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Érythroblastopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Insuffisance médullaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Ecchymoses	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Leucocytose	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Leucopénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancytopénie	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Pseudolymphome	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Acidose	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hypercholestérolémie	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hyperglycémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hyperkaliémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hyperlipidémie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Hypocalcémie	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypomagnésémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypophosphatémie	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Hyperuricémie	Fréquent	Fréquent	Très frequent
Goutte	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections psychiatriques			
Etat de confusion	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dépression	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Insomnie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Agitation	Peu fréquent	Fréquent	Très frequent
Anxiété	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent

Trouble de la pensée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux			
Vertiges	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent	Très frequent
Hypertonie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Paresthésie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Somnolence	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Tremblements	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Convulsion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Dysgueusie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Affections cardiaques			
Tachycardie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Affections vasculaires			
Hypertension	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypotension	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Lymphocèle	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Thrombose veineuse	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vasodilatation	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Bronchectasie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Toux	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Maladie pulmonaire interstitielle	Peu fréquent	Très rare	Très rare
Epanchement pleural	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fibrose pulmonaire	Très rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			
Distension abdominale	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Colite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Constipation	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diminution de l'appétit	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diarrhées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Oesophagite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Eructation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent

Flatulence	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Gastrite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie digestive	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ulcère gastro-intestinal	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyperplasie gingivale	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ileus	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ulcération de la bouche	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancréatite	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Stomatite	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Réactions anaphylactiques	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Hypogammaglobulinémie	Peu fréquent	Très rare	Très rare
Affections hépatobiliaires			
Augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la lactate deshydrogénase sanguine	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hépatite	Fréquent	Très fréquent	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Ictère	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Acné	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Alopécie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Rash	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hypertrophie cutanée	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgie	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Faiblesse musculaire	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatinine sanguine augmentée	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Urée sanguine augmentée	Peu fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hématurie	Très fréquent	Fréquent	Fréquent

Altération de la fonction rénale	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Frissons	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Oedème	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Hernie	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Malaise	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleur	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Fièvre	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Syndrome inflammatoire aigu associé aux inhibiteurs de la synthèse de novo des purines	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

rapportés chez des enfants et des adultes.

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

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

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

Populations particulières

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

Des observations similaires ont été faites dans une autre étude clinique, qui a recruté 100 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de 1 an à 18 ans. Le type et la fréquence des effets indésirables chez les patients ayant reçu de 600 mg/m^2, jusqu'à 1 g/m^2 de mycophénolate mofétil par voie orale deux fois par jour, étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour. Un résumé des effets indésirables les plus fréquents est présenté dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 Résumé des effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une étude évaluant le traitement par mycophénolate mofétil chez 100 patients pédiatriques transplantés rénaux (posologie en fonction de l'âge/de la surface corporelle [600 mg/m^2, jusqu'à 1 g/m^2 deux fois par jour])

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs ; code ATC : L04AA06

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthylique du MPA. Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques "de suppléance", le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.
En plus de son inhibition de l'IMPDH et de la privation de lymphocytes qui en résulte, le MPA influence également les points de contrôle cellulaires responsables de la programmation métabolique des lymphocytes. Il a été démontré, en utilisant des cellules T CD4+ humaines, que le MPA déplace les activités transcriptionnelles dans les lymphocytes d'un état prolifératif à des processus cataboliques pertinents pour le métabolisme et la survie conduisant à un état anergique des cellules T, où les cellules deviennent insensibles à leur antigène spécifique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le mycophénolate mofétil est rapidement et en grande partie absorbé, puis transformé en MPA, son métabolite actif, par une métabolisation présystémique complète. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil, mise en évidence par la diminution du risque de rejet aigu de greffe rénale, est liée à la concentration en MPA. La biodisponibilité moyenne du mycophénolate mofétil après administration orale correspond, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA, à 94 % de celle du mycophénolate mofétil administré par voie intraveineuse. L'alimentation n'a eu aucun effet sur l'importance de l'absorption (ASC du MPA) du mycophénolate mofétil administré à la dose de 1,5 g deux fois par jour à des transplantés rénaux. Toutefois, la C_{max} du MPA a été réduite de 40 % en présence d'aliments. Après sa prise orale, le mycophénolate mofétil n'est pas mesurable dans le plasma.

Distribution

Du fait de la recirculation liée au cycle entéro-hépatique, on observe en général, 6-12 heures après l'administration, des augmentations secondaires de la concentration plasmatique du MPA. L'ASC du MPA régresse de 40 % environ lorsque le mycophénolate mofétil est administré en même temps que la cholestyramine (4 g trois fois par jour), ce qui montre qu'il existe une importante recirculation liée au cycle entéro-hépatique.
Aux concentrations cliniquement efficaces, le MPA est lié à 97 % à l'albumine plasmatique.
Au cours de la période précoce après transplantation (< 40 jours après la greffe), chez les transplantés rénaux, cardiaques et hépatiques, les valeurs moyennes d'ASC et de Cmax du MPA étaient respectivement d'environ 30 % et 40 % inférieures aux valeurs observées au cours de la période tardive après transplantation (de 3 à 6 mois après la greffe).

Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

Populations particulières

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

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

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

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

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués chez 55 enfants transplantés rénaux (âgés de 1 an à 18 ans) ayant reçu de 600 mg/m^2 à 1 g/m^2 de mycophénolate mofétil par voie orale deux fois par jour. Les ASC du MPA obtenues avec cette dose sont équivalentes à celles observées chez les adultes transplantés rénaux recevant du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g deux fois par jour en phase précoce et tardive de post transplantation comme indiqué dans le Tableau 4 ci-dessous. Quel que soit le groupe d'âge pédiatrique considéré, les ASC du MPA étaient équivalentes en période précoce et tardive de post transplantation.

Pour les patients pédiatriques transplantés hépatiques, une étude en ouvert sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du mycophénolate mofétil par voie orale a inclus 7 patients évaluables avec un traitement concomitant par ciclosporine et corticostéroïdes. La dose prévue pour atteindre une exposition de 58 h□mg/L dans la période stable post-transplantation a été estimée. L'ASC_{0-12h} moyenne ± écart type (ajustée à la dose de 600 mg/m^2) était 47,0±21,8 h□mg/L, la C_{max} ajustée était 14,5±4,21 mg/L, avec un temps médian à la concentration maximum de 0,75 h. Pour atteindre l'ASC_{0-12h} cible de 58 h□mg/L dans la période post-transplantation tardive, une dose comprise entre 740 et 806 mg/m^2 deux fois par jour aurait donc été nécessaire dans la population de l'étude.

Une comparaison des valeurs de l'ASC du MPA normalisées en fonction de la dose (à 600 mg/m^2) chez 12 patients pédiatriques transplantés rénaux âgés de moins de 6 ans, à 9 mois post-transplantation, avec celles de 7 patients pédiatriques transplantés hépatiques [âge médian : 17 mois (intervalle : 10 à 60 mois à l'inclusion)] à 6 mois et plus post-transplantation, a montré qu'à la même dose, les valeurs de l'ASC étaient en moyenne 23 % plus faible chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques par rapport aux patients pédiatriques transplantés rénaux. Cela est en accord avec la nécessité d'une posologie plus élevée chez les patients adultes transplantés hépatiques en comparaison aux patients adultes transplantés rénaux pour atteindre la même exposition.

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

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

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

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

[A] Dans les groupes d'âge pédiatrique, la C_{max} et l'ASC_{0-12h} sont ajustées à une dose de 600 mg/m^2 (intervalles de confiance à 95% (ICs) pour l'ASC_{0-12h} à Jour 7 uniquement) ; dans le groupe adulte l'ASC_{0-12h} est ajustée à la dose de 1 g.
[B] La valeur p représente les valeurs combinées pour les trois groupes d'âge pédiatrique, et n'est notée que si elle est significative (p <0,05)
[C] Le groupe d'âge <2 ans est un sous-groupe du groupe d'âge <6 ans : aucune comparaison statistique n'a été réalisée.
[D] n=20.
[E] Les données pour un patient n'étaient pas disponibles en raison d'une erreur d'échantillonnage.
[F] n=16.

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

Patients sous contraceptifs oraux
Une étude avec le mycophénolate mofétil administré à la posologie de 1g deux fois par jour a été conduite chez 18 femmes non transplantées (ne recevant pas d'autres immunosuppresseurs) en co-administration avec des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (0,02 mg à 0,04 mg) et du lévonorgestrel (0,05 mg à 0,20 mg), du désogestrel (0,15 mg) ou du gestodène (0,05 mg à 0,10 mg) pendant trois cycles menstruels consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré l'absence d'influence cliniquement significative du mycophénolate mofétil sur l'action suppressive de l'ovulation des contraceptifs oraux. Les taux sériques de LH, FSH et progestérone n'ont pas été significativement modifiés. La pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été modifiée à un degré cliniquement pertinent lors de l'administration simultanée de mycophénolate mofétil (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des modèles expérimentaux, le mycophénolate mofétil n'était pas tumorigène. La dose la plus forte testée dans les études de cancérogénicité chez l'animal a conduit à une exposition systémique (ASC ou C_{max}) 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez des transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour et 1,3 à 2 fois supérieure à celle relevée chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour.

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

Au cours d'études de tératogenèse chez le rat et le lapin, des résorptions et des malformations fœtales se sont produites chez le rat à la dose de 6 mg/kg/jour (comprenant anophtalmie, agnathie et hydrocéphalie) et chez le lapin à la dose de 90 mg/kg/jour (comprenant malformations cardiovasculaires et rénales telles que cordon ombilical ectopique ou reins ectopiques, hernie ombilicale ou diaphragmatique), en l'absence de toxicité chez la mère. L'exposition systémique observée à ces doses est environ inférieure ou égale à la moitié de celle obtenue chez les transplantés rénaux traités à la dose recommandée de 2 g/jour, et environ 0,3 fois celle obtenue chez les transplantés cardiaques traités à la dose recommandée de 3 g/jour (voir rubrique 4.6).

Dans les études de toxicologie conduites avec le mycophénolate mofétil chez le rat, la souris, le chien et le singe, l'hématopoïèse et les organes lymphoïdes ont été principalement atteints. Ces effets sont apparus pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez les transplantés rénaux après administration à la dose recommandée de 2 g/jour. Des effets sur le tube digestif ont été observés chez le chien pour des taux sanguins identiques ou même inférieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose recommandée. Des effets rénaux et digestifs correspondant à une déshydratation ont aussi été observés chez le singe à la dose la plus forte (taux sanguins équivalents ou supérieurs à ceux obtenus chez l'homme). Ce profil de toxicité du mycophénolate mofétil chez l'animal correspond aux effets secondaires observés chez l'homme au cours des essais cliniques, ce qui renforce la pertinence des données de sécurité pour la population de patients (voir rubrique 4.8).

Evaluation du risque environnemental (ERE)

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

CellCept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable

sorbitol
silice colloïdale anhydre
citrate de sodium
lécithine de soja
arômes de fruits mélangés
gomme de xanthane
aspartame* (E 951)
parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
acide citrique anhydre

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque flacon contient 35 g de mycophénolate mofétil dans 110 g de poudre pour suspension orale. Après reconstitution, le volume de la suspension est de 175 mL, correspondant à un volume utile de 160-165 mL. 5 mL de suspension reconstituée contient 1 g de mycophénolate mofétil.
Un bouchon adaptateur et 2 seringues pour administration orale sont fournis.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Préparation de la suspension

1. Tapotez à plusieurs reprises le fond du flacon fermé pour détacher la poudre des parois du flacon.
2. Mesurez 94 mL d'eau purifiée dans un verre gradué.
3. Ajoutez environ la moitié du volume total d'eau purifiée dans le flacon et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
4. Ajoutez le reste de l'eau et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute.
5. Retirez le bouchon de sécurité enfant avant d'introduire le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon.
6. Refermez soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Ceci permettra le positionnement adéquat du bouchon adaptateur dans le flacon et assurera la sécurité du bouchon vis-à-vis des enfants.
7. Indiquez la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 2 mois).

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

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

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

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

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

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 mars 2026

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