

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

CELLCEPT®

mycophénolate mofétil

PIH/6 mois

T ≤ + 30°C

Dates de commercialisation en ville : janvier 2004 (gélules et comprimés), mars 2006 (poudre pour suspension buvable)

Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	CIP
CELLCEPT® 250 mg, gélules, boîte de 100	157,80 €	359 525.8
CELLCEPT® 500 mg, comprimés, boîte de 50	157,80 €	359 527.0
CELLCEPT® 1 g/5 ml, poudre pour suspension buvable, boîte de 1 flacon	196,64 €	359 529.3

SMR Important

ASMR De niveau II (important) par rapport à l'azathioprine (IMUREL®)

Après une greffe, l'organe transplanté est reconnu comme du "non soi" par le système immunitaire du receveur qui réagit selon deux axes complémentaires. Les lymphocytes T du receveur détruisent directement les cellules du greffon porteuses d'antigènes étrangers; les lymphocytes B produisent des anticorps spécifiquement dirigés contre ces antigènes. Pour être *toléré*, l'organe greffé doit pouvoir être protégé des attaques du système immunitaire de l'hôte, d'où le traitement immunosuppresseur.

Le **mycophénolate mofétil (Cellcept®)** est un immunosuppresseur sélectif de la famille des antimétabolites. C'est un ester de l'acide mycophénolique (MPA), inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il inhibe la synthèse des nucléotides à base de guanine. Le MPA a un effet cytotatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

1. Conditions de prescription et de délivrance

■ Mentions réglementaires

- ▶ Prescription initiale hospitalière (PIH) valable 6 mois
- ▶ Renouvellement possible par tout médecin pendant ces six mois
- ▶ Vérifier pour le renouvellement :
 - la présentation simultanée de l'ordonnance initiale
 - le report des mentions de l'ordonnance initiale (posologies et durées de traitement pouvant être modifiées)
 - le délai maximum de 6 mois fixé par l'AMM, pour le renouvellement de l'ordonnance initiale

■ Contre-indications

- ▶ Hypersensibilité au mycophénolate mofétil ou au MPA
- ▶ Femme allaitante
- ▶ **Excipients à effet notoire** : Polyéthylène glycol 400 (comprimés), lécithine de soja (suspension buvable), aspartam (suspension buvable)

■ Interactions médicamenteuses

- ▶ Antiacides à base d'hydroxydes d'aluminium ou de magnésium, la cholestyramine : Risque de diminution de l'efficacité de Cellcept®
- ▶ Probenécide et par extrapolation les autres produits sécrétés dans les tubules rénaux : Risque d'augmentation de la concentration plasmatique de Cellcept®
- ▶ Vaccins vivants : Contre-indiqués chez les patients ayant une réponse immunitaire altérée (la réponse humorale aux autres vaccins peut être diminuée)

- ▶ Ne pas administrer Cellcept® en même temps que l'azathioprine (absence de données)
- ▶ Aciclovir et valaciclovir : Augmentation des concentrations plasmatiques du mycophénolate mofétil (MMF) et de ces substances
- ▶ Ganciclovir et valganciclovir : Augmentation des concentrations plasmatiques du MMF et de ces deux substances
- ▶ Rifampicine : Diminution de l'exposition au MPA
- ▶ Sirolimus : Chez les transplantés rénaux, l'administration concomitante de Cellcept® et de ciclosporine 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®
- ▶ Sévélamer : 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 (diminution de l'absorption)
- ▶ Norfloxacine et métronidazole : Diminution de l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de Cellcept®
- ▶ Tacrolimus : Augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus lors de l'administration de doses répétées de Cellcept® (à la dose de 1,5 g deux fois par jour)

■ Grossesse et allaitement

- ▶ Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse
- ▶ Une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement, pendant le traitement ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt
- ▶ Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par Cellcept® avant d'avoir obtenu le résultat négatif d'un test de grossesse
- ▶ **Grossesse** : L'utilisation de Cellcept® n'est pas recommandée et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune alternative thérapeutique adaptée n'est disponible
- ▶ **Allaitement** : Cellcept® est contre-indiqué chez la femme allaitante

■ Précautions d'emploi

- ▶ Patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont Cellcept® : Risque accru de lymphomes et autres tumeurs malignes, notamment cutanées I (voir Partie 2, « Protection du patient et son environnement »)
- ▶ Pour toute infection, toute ecchymose inexplicée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression : Contacter immédiatement le médecin
- ▶ Surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à Cellcept® lui-même, aux médications concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs (voir Partie 2, « Suivi thérapeutique »)
- ▶ Éviter une prescription de Cellcept® chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine-guanine
- ▶ Ne pas administrer Cellcept® en même temps que l'azathioprine
- ▶ Chez les patients immunodéprimés, les médecins doivent envisager un diagnostic de leucoencéphalopathie multifocale progressive parmi les diagnostics différentiels chez tous les patients présentant des symptômes neurologiques et une consultation avec un neurologue doit être envisagée lorsqu'elle est cliniquement justifiée
- ▶ La prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de Cellcept® avec la cholestyramine et tous médicaments interférant sur le cycle entéro-hépatique car l'efficacité de Cellcept® pourrait être diminuée
- ▶ Pendant le traitement, les vaccinations peuvent être moins efficaces. La vaccination antigrippale peut néanmoins s'avérer utile
- ▶ Patients présentant les syndromes de Lesch-Nyhan et de Kelley-Seegmiller (déficit en inosine monophosphate déshydrogénase, rares) : Éviter le traitement par Cellcept®
- ▶ Patients ayant une affection digestive sévère évolutive : Utiliser Cellcept® avec prudence (augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastrointestinale, d'hémorragie ou de perforation)

■ En pratique

- ▶ Le mycophénolate mofétil peut être remis au patient dans un emballage ordinaire
- ▶ Il est recommandé de délivrer au patient la suspension buvable après reconstitution par le pharmacien

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

Utilisation en transplantation rénale

Adulte

- ▶ 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), soit pour la poudre pour suspension buvable, 5 ml deux fois par jour.

Enfant et adolescent (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)
- ▶ Les gélules doivent être prescrites uniquement aux patients dont la surface corporelle est d'au moins 1,25 m². Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 m² et 1,5 m², la posologie est de 750 mg, deux fois par jour. Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m², la posologie passe à 1 g, deux fois par jour
- ▶ Les comprimés doivent être prescrits uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m², à la dose de 1 g, deux fois par jour

Enfant de moins de 2 ans

- ▶ L'utilisation de Cellcept® est pas recommandée dans cette tranche d'âge (données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans insuffisantes)

Utilisation en transplantation cardiaque

Adulte

- ▶ Par voie orale, le traitement doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque
- ▶ La dose recommandée chez les transplantés est de 1,5 g, deux fois par jour

Enfant

- ▶ Aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie

Utilisation en transplantation hépatique

Adulte

- ▶ Cellcept® pour perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais de Cellcept® par voie orale dès qu'il peut être toléré
- ▶ La dose recommandée chez les transplantés hépatiques est de 1,5 g deux fois par jour *per os* (dose quotidienne de 3 g)

Enfant

- ▶ Aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie

Utilisation chez le sujet âgé (≥ 65 ans)

- ▶ Les doses recommandées de 1 g deux fois par jour chez les transplantés rénaux et de 1,5 g deux fois par jour chez les transplantés cardiaques ou hépatiques sont appropriées pour les patients âgés

⚠ Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale

- ▶ Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m²) : Dose maximale autorisée de 1 g deux fois par jour, en dehors de la période immédiatement postérieure à la greffe

■ Modalités d'administration

Gélules et comprimés

- ▶ À avaler au cours ou en dehors des repas avec un verre d'eau, sans écraser les comprimés ou ouvrir les gélules

Suspension buvable

- ▶ Administrer à l'aide de la seringue doseuse fournie. Si nécessaire, administrer par sonde nasogastrique de diamètre minimum de 8 French (diamètre intérieur minimum : 1,7 mm)

Préparation à la suspension

- ▶ Agiter vigoureusement 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 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 permet le positionnement adéquat du bouchon adaptateur dans le flacon et assure la sécurité du bouchon vis-à-vis des enfants
- ▶ Indiquer la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon

■ Observance

- ▶ Respecter strictement la dose prescrite

■ Conservation

- ▶ T ≤ + 30°C (gélules, comprimés, suspension buvable avant et près reconstitution)
- ▶ Dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité (gélules et comprimés)
- ▶ La suspension reconstituée a une durée de conservation de 2 mois (poudre pour suspension buvable)

■ Suivi thérapeutique

- ▶ Contrôler la numération globulaire chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des second et troisième mois et une fois par mois pendant le reste de la première année
- ▶ Surveiller l'apparition d'une neutropénie. Elle peut être liée à Cellcept®, mais aussi aux médicaments concomitantes, à des infections virales ou à une combinaison des trois. Si une neutropénie apparaît, (taux de polynucléaires neutrophiles < 1,3.10³/µl), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement
- ▶ Contacter immédiatement le médecin devant toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression

■ Effets indésirables

Liste complète - voir RCP

- ▶ Diarrhées, leucopénie, infections généralisées et vomissements
- ▶ Risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées
- ▶ Infections opportunistes (candidoses cutanéomuqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès)

■ Protection du patient et son environnement

- ▶ Ne pas écraser les comprimés, ni ouvrir les gélules
- ▶ En cas d'inhalation ou de contact accidentels de la poudre contenue dans les gélules ou de la suspension reconstituée avec la peau ou les muqueuses : Bien laver au savon et à l'eau
- ▶ Éviter absolument tout contact avec les yeux : Dans le cas contraire, rincer les yeux à l'eau courante et consulter si besoin un ophtalmologue
- ▶ Minimiser l'exposition au soleil et aux rayons UV : Porter des vêtements protecteurs et utiliser un écran solaire à indice de protection élevé du fait du risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées (voir Partie 1, « Précautions d'emploi »)

■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit en vigueur

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique que Cellcept®

Transplantation rénale	Transplantation cardiaque	Transplantation hépatique
Ciclosporine (Sandimmun® capsules molles à 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)	Ciclosporine (Sandimmun® capsules molles à 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)	Ciclosporine (Sandimmun® capsules molles à 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)
Ciclosporine (Néoral® capsules molles à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)	Ciclosporine (Néoral® capsules molles à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)	Ciclosporine (Néoral® capsules molles à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg ; solution buvable à 100 mg/ml)
Tacrolimus (Prograf® gélules à 0,5 mg, 1 mg et 5 mg)	–	Tacrolimus (Prograf® gélules à 0,5 mg, 1 mg et 5 mg)
Corticoïdes à fortes doses	Corticoïdes à fortes doses	Corticoïdes à fortes doses
Mycophénolate sodique (Myfortic® comprimés gastro-résistants à 180 et 360 mg)	–	–
Azathioprine (Imurel® comprimés sécables à 50 mg)	Azathioprine (Imurel® comprimés sécables à 50 mg)	Azathioprine (Imurel® comprimés sécables à 50 mg)
Évérolimus (Certican® comprimés à 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg ; comprimés dispersibles à 0,1 mg et 0,25 mg.	Évérolimus (Certican® comprimés à 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg ; comprimés dispersibles à 0,1 mg et 0,25 mg	–
Sirolimus (Rapamune® comprimés enrobés à 1 mg et 2 mg ; solution buvable à 1 mg/ml)	–	–

■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ Associé à d'autres immunosuppresseurs, Cellcept® peut être un immunosuppresseur de première intention en transplantation rénale, hépatique et cardiaque. Sa forme "poudre pour suspension buvable" répond à un besoin thérapeutique en transplantation rénale, chez les enfants, notamment de deux à six ans et en transplantation rénale, hépatique et cardiaque chez les adultes ayant des dysphagies.

■ Population cible

- ▶ Selon l'Établissement Français des Greffes, 2423 transplantations rénales, 933 transplantations hépatiques et 317 transplantations cardiaques ont été réalisées en 2004. En transplantation rénale, 78 enfants de moins de 15 ans ont été greffés en 2003
- ▶ Toujours selon l'Établissement Français des Greffes, au 31 décembre 2003 :
 - 21 982 malades étaient porteurs d'un greffon renal
 - 6370, d'un greffon hépatique
 - 3331, d'un greffon cardiaque
- ▶ La population cible de Cellcept® (gélule, comprimé et poudre pour suspension buvable) peut être estimée à 31 600 malades
- ▶ On ne dispose pas de données permettant d'estimer la population cible de la seule forme poudre pour suspension buvable

4. Abréviations

ASC	Aire sous courbe plasmatique
ASMR	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
MNF	Mycophénolate mofétil
MNU	Médicament non utilisé
MPA	Acide mycophénolique
PIH	Prescription initiale hospitalière
SMR	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
T	Température de conservation

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://www.afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Laboratoire Roche
Tél : 01 46 40 51 91