



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2019

mofétil mycophénolate

CELLCEPT 1 g/5 ml, poudre pour suspension buvable

B/1 flacon de 110 g (CIP : 34009 359 529 3 6)

CELLCEPT 250 mg, gélule

B/100 (CIP : 34009 359 525 8 5)

CELLCEPT 500 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 34009 359 527 0 7)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L04AA06 (agents immunosuppresseurs sélectifs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : CELLCEPT 250 mg et 500 mg, comprimé pelliculé : 14/02/1996 CELLCEPT 1 g/5 ml, poudre pour suspension buvable : 26/02/1999
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière annuelle nécessite le recueil d'un accord de soins ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.
Classification ATC	2019 L Agents néoplasiques et immunomodulateurs L04 Agents Immunosuppresseurs L04A Agents Immunosuppresseurs L04AA Agents Immunosuppresseurs sélectifs L04AA06 mycophénolate mofétil

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/12/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23/04/2014, la Commission a considéré que le service médical (SMR) de CELLCEPT restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3,4}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 03/05/2014 au 02/05/2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et les informations suivantes ont notamment été intégrées au RCP (cf. annexe) :

- une information concernant le risque de réactivation des hépatites B et C sous CELLCEPT a été ajoutée dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi,
- l'ajout d'une mise en garde générale et information sur les antibiotiques pouvant interférer avec la recirculation entéro-hépatique,
- l'ajout des effets indésirables "bronchiectasie" et "hypogammaglobulinémie »,
- l'ajout d'une nouvelle interaction potentielle avec les médicaments interférant sur la glucuronidation,
- une mise à jour des informations concernant l'usage concomitant de CELLCEPT avec le tacrolimus et la surveillance du traitement,
- l'ajout de mises en gardes relatives au risque tératogène,
- une mise à jour des informations relatives à la contraception avec notamment : double contraception chez la femme désormais recommandée (précédemment obligatoire), un allègement de la contraception chez l'homme traité,
- l'ajout de mesures concernant la sécurité de manipulation de la forme poudre pour suspension buvable,
- une clarification sur l'instruction de nettoyage des seringues pour administration orale.

► CELLCEPT ne fait pas l'objet d'un plan de gestion des risques au niveau européen ni au niveau national. Cependant, en mars 2016, en concertation avec les autorités de santé européennes et françaises, un matériel éducatif et un changement des conditions de prescription et de délivrance du mycophénolate ont été mis en place pour toutes les spécialités à base d'acide mycophénolique et de mycophénolate mofétil⁵. De nouveaux documents de réduction du risque lié à l'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse sont mis à disposition : un guide pour les patients, un guide pour les professionnels de santé et le formulaire d'accord de soins que la patiente susceptible de procréer doit remettre avant toute délivrance du médicament. Ces documents ont été actualisés pour prendre en compte l'évolution des recommandations concernant la contraception et la nouvelle durée de validité de l'accord de soins (un an au lieu de six mois).

¹ Wagner M, Earley AK, Webster AC, et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007746.

² Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1203-16.

³ Schlitt HJ, Jonas S, Ganten TM, Grannas G, Moench C, Rauchfuss F, et al. Effects of mycophenolate mofetil introduction in liver transplant patients: results from an observational, non-interventional, multicenter study (LOBSTER). *Clin Transplant.* 2013;27(3):368-78.

⁴ D'Avola D, Cuervas-Mons V, Marti J, Ortiz de Urbina J, Llado L, Jimenez C, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transplant.* 2017;23(4):498-509.

⁵ Ansm. Réduction du risque lié à l'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse : mise à disposition des guides et du formulaire d'accord de soins actualisés - Point d'information. 16/07/2018

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel Printemps 2019), le nombre de prescriptions de la spécialité CELLCEPT 500 mg est estimé à 20 281 et pour CELLCEPT 250 mg à 5 318. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{6,7,8}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23/04/2014, la place de CELLCEPT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁶ Immunosuppression en transplantation rénale | Urofrance. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/immunosuppression-en-transplantation-renale.html>

⁷ HAS / Service évaluation économique et santé publique. Avis CT de nouvelle indication - CERTICAN. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1622347/en/certican

⁸ Calmus Y. Immunosuppression après transplantation hépatique. Presse Médicale. 1 sept 2009;38(9):1307-13.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23/04/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CELLCEPT reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

▶ Conditionnements

Comme la Commission l'a précédemment souligné dans ses avis du 18/12/2002 (inscription), du 3/09/2008 (renouvellement d'inscription) et du 23/04/2014 (renouvellement d'inscription), les conditionnements en boîte de 100 gélules et de 50 comprimés ne sont pas adaptés. Les conditionnements les plus adaptés aux conditions de prescriptions sont de 120 gélules (au lieu de 100 gélules) et de 60 comprimés (au lieu de 50 comprimés).

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

06 ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DEPUIS LE DERNIER EXAMEN PAR LA COMMISSION

Dernier RCP (20/07/2012)	RCP actuel (05/03/2018)
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité à CellCept ont été observées (voir rubrique 4.8). CellCept est donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil ou à l'acide mycophénolique.</p> <p>CellCept est contre-indiqué chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6).</p> <p>Pour les informations concernant l'usage pendant la grossesse et les mesures contraceptives requises, voir rubrique 4.6.</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>CellCept est donc contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none">chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil ou, à l'acide mycophénolique, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des réactions d'hypersensibilité à CellCept ont été observées (voir rubrique 4.8).chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces (voir rubrique 4.6).en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe (voir rubrique 4.6).CellCept est contre-indiqué chez la femme allaitante (voir rubrique 4.6). <p>Pour les informations concernant l'usage pendant la grossesse et les mesures contraceptives requises, voir rubrique 4.6.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>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</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Néoplasies</p> <p>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</p>

recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

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

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Cellcept, ont un risque accru d'infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire), d'infections mortelles et de sepsis (voir rubrique 4.8). La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC comptent parmi les infections opportunistes.

Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

Infections

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

Des cas d'hépatites dus à une réactivation d'une hépatite B ou d'une hépatite C ont été rapportés chez les patients porteurs et traités par des immunosuppresseurs.

Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

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

Des cas de bronchiectasie ont été rapportés chez les adultes et les enfants traités par CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs. Pour certains de ces patients, le remplacement de CellCept par un autre immunosuppresseur a conduit à une amélioration des symptômes respiratoires. Le risque de bronchiectasie pourrait être associé à l'hypogammaglobulinémie

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

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

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

Le traitement par CellCept ayant entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation, CellCept doit être administré avec

ou à un effet direct sur le poumon. Des cas isolés de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont certains d'évolution fatale, ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

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

Hématologie et système immunitaire

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

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

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

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

Appareil digestif

Le traitement par CellCept ayant entraîné une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, incluant de rares cas d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation, CellCept doit être administré avec

prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

CellCept est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc en théorie 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.

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

Compte tenu de la réduction significative de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA par la cholestyramine, la prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de CellCept et de médicaments qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique, car l'efficacité de CellCept pourrait être diminuée.

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

prudence chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

CellCept est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc ~~en théorie~~ 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 le cycle entéro-hépatique du MPA, (tels que la cholestyramine, les antibiotiques) doivent être utilisés avec prudence en raison d'une possible diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de CellCept (voir également rubrique 4.5). Un suivi thérapeutique pharmacologique du MPA peut être approprié en cas de changement du traitement associé (par exemple remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus ou vice versa) ou pour assurer une immunosuppression adéquate chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple : risque de rejet, traitement par antibiotiques).

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

~~Compte tenu de la réduction significative de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA par la cholestyramine, la prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de CellCept et de médicaments qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique, car l'efficacité de CellCept pourrait être diminuée.~~

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

Populations particulières

Par rapport à des individus plus jeunes, les patients âgés peuvent avoir un risque augmenté de survenue d'événements indésirables tels que certaines infections (incluant la maladie à cytomégalovirus avec invasion tissulaire) et de

possibles hémorragies gastro-intestinales et œdèmes pulmonaires (voir rubrique 4.8).

Effets tératogènes

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

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

Contraception (voir rubrique 4.6)

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

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

Matériel éducationnel

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

4.6 Grossesse et allaitement

Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par CellCept avant d'avoir obtenu le résultat négatif d'un test de grossesse.

Une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement par CellCept, pendant le traitement ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt (voir rubrique 4.5). Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

L'utilisation de CellCept n'est pas recommandée pendant la grossesse et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible. CellCept ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus.

complètes sur le risque de tératogénicité et sur les mesures de prévention de la grossesse doivent être données par le prescripteur aux femmes en âge de procréer et, le cas échéant, aux hommes.

Précautions additionnelles

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par CellCept avant d'avoir obtenu le résultat négatif d'un test de grossesse.

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par mycophénolate. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3) ~~doit être prescrite~~ avant le début du traitement ~~par CellCept~~, pendant le traitement, ~~ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt~~ ~~du traitement par CellCept (voir rubrique 4.5)~~; à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie. L'utilisation simultanée de deux méthodes de contraception complémentaires est préférable.

Grossesse

~~L'utilisation de CellCept n'est pas recommandée~~ ~~est contre indiqué~~ pendant la grossesse ~~et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre~~ ~~sauf en l'absence d'alternative thérapeutique adaptée~~ ~~appropriée n'est disponible~~ 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. ~~CellCept ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus.~~

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

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

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

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au mycophénolate mofétil, comparé à un taux rapporté de 12 et 33 % chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et traitées 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).

Les données concernant l'utilisation de CellCept chez la femme enceinte sont limitées. Cependant, des malformations congénitales incluant des malformations de l'oreille, c.-à-d. oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente, ont été rapportées chez des enfants de patientes exposées à CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées à CellCept.

~~Les données concernant l'utilisation de CellCept chez la femme enceinte sont limitées.~~

~~Cependant,~~ Des malformations congénitales, incluant des cas rapportant des malformations de l'oreille multiples, c.-à-d. oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente, ont été rapportées observées après commercialisation chez des enfants de patientes exposées à CellCept en association avec d'autres immunosuppresseurs durant la grossesse. ~~Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés chez des patientes exposées à CellCept.~~

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

Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les suivantes :

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

De plus, les malformations suivantes ont été isolément rapportées:

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

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

Hommes

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

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

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

4.8 Effets indésirables

[...]

Affections congénitales : voir rubrique 4.6 pour des informations complémentaires.

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

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

Allaitement

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

4.8 Effets indésirables

[...]

Grossesse, puerperium et conditions périnatales

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

Affections congénitales

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections du système immunitaire

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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