

### 1. QU'EST CE QUE MMF 500 mg?

#### Forme pharmaceutique

MMF 500 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé.

#### Classe pharmacothérapeutique

Immunosuppresseur

#### Composition

Chaque comprimé contient :

Mycophénolate mofétile.....500 mg  
Excipients : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, Opadry rose  
Liste des excipients à effet notoire : Lactose

### 2. DANS QUELS CAS UTILISER MMF 500 mg?

MMF 500 mg 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.

### 3. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE MMF 500 mg?

#### Contre indications

- Patients ayant présenté une allergie au mycophénolate mofétile ou à l'acide mycophénolique.  
- Grossesse et allaitement.

#### Mises en garde et précautions d'emploi

- Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, dont MMF 500 mg, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.  
- Les patients traités par MMF 500 mg doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexplicable, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression.  
- Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, telles que des infections opportunistes, des infections létales ou des infections généralisées.  
- Chez les patients traités par MMF 500 mg, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à MMF 500 mg lui-même, aux médicaments concomitants, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs.  
Chez les patients traités par MMF 500 mg, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> mois, et une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles < 1300/mm<sup>3</sup>), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

- MMF 500 mg 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'hyoxanthine guanine-phosphoribosyl transférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

#### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

##### \*Grossesse

- Un effet tératogène évident a été mis en évidence chez les animaux : l'usage de MMF 500 mg est contre-indiqué chez la femme enceinte.  
- Un test de grossesse doit être impérativement fait et doit être négatif avant le début d'un traitement chez une femme en âge de procréer.

- Un traitement contraceptif efficace doit être institué avant et au cours du traitement avec MMF 500 mg.

##### \*Allaitement

L'usage de MMF 500 mg est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

#### Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Aucune étude spécifique n'a été effectuée. Au vu des propriétés pharmacodynamiques ainsi que des effets indésirables rapportés, la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines a peu de risques d'être affectée.

#### Interactions avec d'autres médicaments

- **Aciclovir** : des concentrations plasmatiques plus importantes de MPAG (glucuronide de l'acide mycophénolique) et d'aciclovir ont été observées aussi bien lors de l'administration concomitante de mycophénolate mofétile et d'aciclovir que lors de leur administration isolée.  
Les modifications de la pharmacocinétique du MPAG (MPAG augmenté de 8 %) ont été minimales et n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Étant donné que les concentrations plasmatiques de MPAG et d'aciclovir sont augmentées en cas d'insuffisance rénale, il se pourrait que le mycophénolate mofétile et l'aciclovir, ou ses prodrugs 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 produits.

- **Antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium** : il a été observé une diminution de l'absorption du mycophénolate mofétile en coadministration avec des antiacides.  
- **Cholestyramine** : l'administration d'une dose unique de 1,5 g de mycophénolate mofétile 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'Augmentation Secondaire de la Concentration de l'Acide Mycophénolique Plasmatique. La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante, car l'efficacité de MMF 500 mg pourrait être diminuée.

- **Médicaments interférant avec le cycle entérohépatique** : la prudence est de rigueur avec les médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique, car l'efficacité de MMF 500 mg pourrait être diminuée.

- **Ciclosporine A** : aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine A par le mycophénolate mofétile n'a été observée.

- **Ganciclovir** : du fait, d'une part, des résultats d'une étude par administration d'une dose unique selon les posologies recommandées de mycophénolate oral et de ganciclovir par voie IV et, d'autre part, des effets connus de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de MMF 500 mg 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 MPAG n'est prévisible et l'adaptation des doses de MMF 500 mg n'est pas nécessaire. Lorsque les patients traités simultanément par MMF 500 mg et ganciclovir ou ses prodrugs, 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 pharmacocinétique et la pharmacodynamie des contraceptifs oraux n'ont pas été modifiées lors de l'administration simultanée de MMF 500 mg.

- **Tacrolimus** : Chez les transplantés rénaux : lorsque la ciclosporine est remplacée par le tacrolimus chez les transplantés rénaux stables également traités par MMF 500 mg (1 g deux fois par jour), on a montré une augmentation d'environ 30 % de l'aire sous la courbe plasmatique du MPA et une diminution d'environ 20 % de l'aire sous la courbe plasmatique du MPAG. La Cmax du MPA n'a pas été affectée, tandis que la Cmax du MPAG a été réduite d'environ 20 %. Le mécanisme de cette observation n'est pas bien compris. L'augmentation de la sécrétion biliaire du MPAG accompagnée de l'augmentation de la recirculation entérohépatique du MPA peut être partiellement responsable de cette observation, étant donné que l'augmentation des concentrations du MPA associée à l'administration du tacrolimus était plus importante dans la dernière partie de la courbe temps/concentration (4 à 12 h après administration). Dans une autre étude chez le transplanté rénal, il a été montré que la concentration de tacrolimus ne semblait pas altérée par MMF 500 mg.

- **Chez les transplantés hépatiques** : chez les transplantés hépatiques recevant une association MMF 500 mg tacrolimus, on dispose de très peu de données pharmacocinétiques pour l'ASC du MPA. Réciproquement, l'effet de MMF 500 mg sur la pharmacocinétique du tacrolimus a été évalué chez des transplantés hépatiques stables, une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du tacrolimus a été observée lors de l'administration de doses répétées de MMF 500 mg (à la dose de 1,5 g deux fois par jour) chez des patients recevant du tacrolimus.

- **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.

### 4. COMMENT PRENDRE MMF 500 mg?

#### Posologie et mode d'administration

La mise en oeuvre et le suivi du traitement par MMF 500 mg doivent être effectués par des médecins spécialistes de transplantations ayant les compétences correspondantes.

#### - Utilisation en transplantation rénale

\* **Adulte** : Par voie orale, le traitement par MMF 500 mg 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).

\* **Enfant et adolescent (âgés de 2 à 18 ans)** : MMF 500 mg comprimé doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m<sup>2</sup> à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

#### - Utilisation en transplantation cardiaque

\* **Adulte** : Par voie orale, le traitement par MMF 500 mg doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

\* **Enfant** : Aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie.

#### - Utilisation en transplantation hépatique

\* **Adulte** : Mycophénolate mofétile par perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais de MMF 500 mg 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.  
- **Utilisation en cas d'insuffisance rénale** : Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de MMF 500 mg 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.

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

#### Surdosage

Les données concernant le surdosage par MMF 500 mg chez l'homme sont très limitées. Les cas de surdosage rapportés reflètent le profil de tolérance connu du produit. L'hémodialyse ne semble pas permettre une élimination de quantités cliniquement significatives de MPA et MPAG. Les agents chélatants des acides biliaires, comme la cholestyramine, réduisent l'ASC du MPA en interférant avec le cycle entérohépatique suivi par le produit.

### 5. QUELLES SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Les principales réactions indésirables liées à l'administration de MMF 500 mg en association avec la ciclosporine et les corticoïdes sont : diarrhée, leucopénie, infections généralisées et vomissements. En outre, il apparaît que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue.

#### Tumeurs malignes :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, dont MMF 500 mg, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées.

#### Infections opportunistes :

Tous les patients transplantés présentent un risque important de développer des infections opportunistes, ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression. Chez les patients recevant MMF 500 mg (2 ou 3 g par jour) avec d'autres immunosuppresseurs, dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des transplantés rénaux (2 g par jour), cardiaques ou hépatiques suivis pendant au moins un an, les infections opportunistes les plus communes ont été les candidoses cutanéo-muqueuses, virémie ou syndrome cytomégalovirus et herpès. Le pourcentage de patients présentant une virémie ou un syndrome à cytomégalovirus était de 13,5 %. Patients âgés (>= 65 ans) : Les patients âgés (>= 65 ans) peuvent présenter un risque plus élevé de réactions indésirables consécutives aux immunosuppresseurs. Les patients âgés, traités par MMF 500 mg 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.

### 6. COMMENT CONSERVER MMF 500 mg?

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

### 7. QUELLES SONT LES CONDITIONS DE DELIVRANCE ?

Liste I, uniquement sur ordonnance médicale.

### 8. PRESENTATION ET NUMERO DE D.E.

Spécialité	Présentation	N° D.E.
MMF 500 mg	Boîte de 56 comprimés	10 / 27 A 002 / 317

CECI EST UN MÉDICAMENT	
- Un médicament est un produit mais pas comme les autres.	
- Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non-conforme aux prescriptions vous expose à un danger.	
- Respectez rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et le mode d'emploi qui vous a prescrit, suivez les conseils de votre pharmacien.	
- Votre médecin et votre pharmacien connaissent le médicament, ses indications et ses contre-indications.	
- N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite.	
- N'en reprenez pas, n'augmentez pas les doses sans consulter votre médecin.	
Gardez les médicaments hors de la portée des enfants	