

MMF 500 mg

Mycophénolate mofétile 500 mg

FORME ET PRESENTATION :

MMF 500 mg : comprimé pelliculé de couleur rose : Boîte de 56 comprimés, sous plaquette thermoformée.

COMPOSITION PAR COMPRIME :

MMF 500 mg	
Mycophénolate mofétile	500 mg

Excipients : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, Opadry rose q.s.p. un comprimé
Liste des excipients à effet notoire : Lactose

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Le mycophénolate mofétile est l'ester 2-morpholinoéthérique du MPA (acide mycophénolique). Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques "de suppléance", le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

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.

CONTRE INDICATIONS :

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

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 des transplantations ayant les compétences correspondantes.

Utilisation en transplantation rénale :

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 m² à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Utilisation en transplantation cardiaque :

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).

Adulte :

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

Utilisation en transplantation hépatique :

Mycophénolate mofétile pour 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 (dose quotidienne de 3 g).

Adulte :

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 m²), 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 immédiate 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.

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS 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 inexpliquée, 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 2e et 3e mois, et une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles < 1300/mm³), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.
- MMF 500 mg est un inhibiteur de l'IMPDIH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc en théorie être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypanthine guanine-phosphoribosyl transférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

Grossesse et allaitement :

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

Conduite et utilisation 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 MEDICAMENTEUSES :

- 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'ASC du MPA. 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 interférant 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 MPA 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), il a montré une augmentation d'environ 30 % de l'aire sous la courbe plasmatisque du MPA et une diminution d'environ 20 % de l'aire sous la courbe plasmatisque 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 (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.

EFFETS INDESIRABLES :

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 cutanéomycosiques, virmie ou syndrome à cytomégalovirus et herpes. Le pourcentage de patients présentant une virmie 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.

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.

CONDITIONS DE DELIVRANCE :

Liste L, uniquement sur ordonnance médicale.

CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION :

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

PRESENTATION ET NUMERO D'AMM :

Spécialité	N° d'AMM	Présentation
MMF 500 mg	923 346 1 H	Boîte de 56 comprimés.

إن هذا دواء

- الدواء مستحضر وليس كغيره من المستحضرات
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها.
- تقيد بتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء، وينبغي وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقا نفسك.
- لا تعد، ولا تزد عليها بدون استشارة الطبيب.

لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.

Ceci est un médicament.

- Le médicament est un produit qui affecte votre santé et sa consommation contraire aux instructions est dangereuse pour vous.
- Suivez strictement la prescription du médecin, la méthode d'utilisation et les instructions du pharmacien qui vous a dispensé le médicament.
- Le médecin et le pharmacien sont experts en médicaments, ses bienfaits et ses risques.
- N'interrompez pas de vous-même la période du traitement qui vous a été prescrit.
- Ne répétez pas la même prescription sans consulter votre médecin.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants

Les laboratoires MEDIS S.A.
Route de Tunis – km 7 – BP 206 – 8000 Nabeul – Tunisie
Tél : (216) 72 210 591 Fax : (216) 72 235 106

Médis