

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthotrexate 2,5 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Psoriasis de l'adulte :
 - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),
 - érythrodermie psoriasique,
 - psoriasis pustuleux généralisé.Compte-tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'utilisation avant l'âge de 50 ans doit être soigneusement pesée.
- Polyarthrite rhumatoïde active.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne. Aussi, il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le ou les jour(s) de la semaine où NOVATREX doit être administré (voir rubrique 4.4).

Voie orale

1/ Dermatologie :

7,5 à 25 mg par semaine, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en une prise unique, ou éventuellement en 3 prises réparties à 12 heures d'intervalle.

2/ Rhumatologie :

7,5 à 25 mg par semaine, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en une prise unique.

Quelle que soit l'indication, l'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines, sans dépasser 25 mg par semaine.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4),
- atteinte hépatique sévère, insuffisance hépatocellulaire (voir rubrique 4.4),
- insuffisance respiratoire chronique,
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6),
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), la phénylbutazone, l'aspirine lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine (voir rubrique 4.5),
- syndrome d'immunodéficience acquise,
- allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ne pas administrer d'acide folinique de façon concomitante.

Chez les patients fumeurs et/ou atteints de certaines affections broncho-pulmonaires, en particulier dilatation des bronches ou fibrose, il est conseillé d'évaluer la fonction respiratoire avant l'instauration du traitement. Dans tous les cas, une radiographie pulmonaire doit être pratiquée avant de débiter le traitement par méthotrexate.

Une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, peut survenir tout au long du traitement et même à de faibles doses. Celle-ci n'est pas toujours complètement réversible. L'apparition de symptômes évocateurs (toux sèche, dyspnée, fièvre) doit donner lieu à des investigations appropriées et, si nécessaire, à l'arrêt du traitement.

En raison de ses propriétés immunodépressives, le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Il importe donc :

- de rechercher un foyer infectieux et, le cas échéant, de l'éradiquer avant la mise en route du traitement,
- d'assurer une surveillance régulière, la survenue d'une infection étant possible tout au long du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. La survenue d'une stomatite sévère ou d'ulcérations digestives impose l'arrêt du traitement.

Ce médicament est tératogène

Il importe de vérifier l'absence de grossesse avant l'administration de méthotrexate (voir rubrique 4.6).

Des cas de dépressions médullaires sévères inattendues (certaines d'issue fatale), d'aplasies médullaires et une toxicité gastro-intestinale ont été rapportées lors de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS (voir rubrique 4.5).

Des cas de fibroses et de cirrhoses ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de faibles doses de méthotrexate. Ces complications peuvent ou non être associées à des symptômes cliniques ou des anomalies des tests hépatiques.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

Précautions d'emploi

Le traitement par méthotrexate nécessite une surveillance étroite des patients. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration ; les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement.

La plupart de ces effets sont réversibles s'ils sont détectés précocement et lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récurrence de la toxicité.

Une surveillance biologique régulière est nécessaire :

- pour l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance hebdomadaire pendant les 3 premiers mois puis mensuelle ;
- pour l'état rénal (urée, créatinine), pour l'état hépatique (albumine, transaminases, bilirubine) : surveillance mensuelle.

L'attention des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate qu'elle soit faite en une prise unique ou fractionnée (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate de manière quotidienne (voir rubrique 4.9). Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le ou les jour(s) de la semaine où NOVATREX doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.

Chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, des lymphomes malins peuvent survenir. Après l'arrêt du méthotrexate, ces lymphomes peuvent régresser spontanément et donc ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. Dans le cas contraire, un traitement cytotoxique approprié doit être instauré.

Une carence préexistante en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

Toxicité gastro-intestinale :

En cas de vomissements, de diarrhées ou de stomatites entraînant une déshydratation, le méthotrexate doit être arrêté jusqu'à complet rétablissement.

Toxicité hématologique :

Le méthotrexate peut induire une cytopénie isolée (anémie, neutropénie ou thrombopénie), voire une pancytopenie. Il doit être immédiatement arrêté en cas de modification significative de la numération formule sanguine.

Toxicité hépatique :

Le méthotrexate peut induire des hépatites aiguës, parfois précoces, et une fibrose, voire une cirrhose lors de son utilisation prolongée (généralement ≥ 2 ans). La cirrhose s'observe plus volontiers dans le psoriasis que dans la polyarthrite rhumatoïde.

Parmi les facteurs prédisposant à la cirrhose, on note la dose cumulée totale de méthotrexate (en règle générale $> 1,5$ g), la prise d'alcool, l'obésité, le diabète et un âge avancé. Une hépatite chronique de type B ou C pourrait également potentialiser ce risque (à rechercher de principe avant de débiter le traitement).

Bien que la cirrhose puisse se développer en l'absence de perturbation des tests hépatiques, la persistance d'anomalies des tests hépatiques (transaminases notamment) ou l'apparition d'une hypo-albuminémie (< 33 g/L), doit remettre en question la poursuite du traitement par le méthotrexate. La décision devra prendre en compte le rapport bénéfice/risque individuel, en s'aidant si nécessaire d'une ponction-biopsie du foie (PBF).

Une augmentation ponctuelle des transaminases supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale est fréquente et justifie une adaptation posologique.

Etats infectieux et immunologiques :

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'infection en cours. Le MTX est contre-indiqué dans les syndromes d'immunodéficience acquise. Dans les autres cas de déficit immunitaire, le rapport bénéfice/risque du méthotrexate doit être soigneusement évalué avant l'administration.

Vaccination :

La vaccination par des vaccins vivants est généralement déconseillée, voire contre-indiquée (fièvre jaune). Des cas de disséminations après utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportés.

Infection :

Des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, peuvent survenir. L'éventualité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être évoquée chez un patient présentant des symptômes pulmonaires.

Toxicité pulmonaire :

Des signes pulmonaires tels qu'une toux, pouvant être sèche, de la fièvre, une douleur thoracique, une dyspnée, une hypoxie, un infiltrat sur une radiographie du thorax ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate, peuvent être le signe d'une affection potentiellement dangereuse nécessitant une hospitalisation. Ce type de symptomatologie doit faire l'objet d'investigations appropriées et si nécessaire d'une interruption du traitement. Une atteinte pulmonaire peut survenir à toutes les posologies. Une pathologie infectieuse pulmonaire doit être éliminée.

Toxicité cutanée :

Des réactions cutanées sévères dont certaines d'issue fatale ont été rapportées dans les jours ayant suivi l'administration du méthotrexate.

Surveillance clinique et biologique :

Les patients sous méthotrexate doivent être régulièrement surveillés afin de détecter rapidement l'apparition d'effets indésirables.

Avant la mise en route du traitement, les examens suivants doivent être effectués : numération formule sanguine et plaquettaire, dosage des enzymes hépatiques, évaluation de la fonction rénale et radiographie du thorax.

Une évaluation régulière de la fonction rénale est recommandée en raison de la néphrotoxicité potentielle du méthotrexate et de la nécessité d'ajuster la posologie, voire d'arrêter le traitement par méthotrexate, en cas de dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit liée ou non au méthotrexate.

Utilisation gériatrique :

Chez les personnes âgées, du fait de l'altération potentielle des fonctions hépatique et rénale et de la baisse des réserves en folates, des doses relativement faibles doivent être administrées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes précoces de toxicité du produit.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

Associations contre-indiquées

+ Vaccin antiamarile

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacrolimus

Immunodépression excessive avec risque de pseudo-lymphomes, particulièrement avec les globulines antilymphocytaires.

INTERACTIONS SPECIFIQUES AU METHOTREXATE

Associations contre-indiquées

+ Probénécide

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.

+ Triméthoprime

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).

+ Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Phénylbutazone toutes formes y compris locales

Quelle que soit la dose de méthotrexate. Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate).

Associations déconseillées

+ **Kétoprofène : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début du traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.

+ **Autres AINS : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général).

+ **Pénicillines**

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contrastes iodés, les aminosides, les organoplatines, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

(aciclovir, adefovir, amidotrizoïque (acide), amikacine, carboplatine, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, clodronique (acide), dibekacine, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, iobitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromide, ioversol, ioxaglique (acide), ioxitalamique (acide), ispamicine, kanamycine, netilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectinomycine, streptomycine, tenofovir disoproxil, tobramycine, valaciclovir, valganciclovir).

+ **Sulfamides antibactériens**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

+ **AINS (autres que kétoprofène) : méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ **Ciclosporine**

Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène ;

En clinique, quelques cas ponctuels de malformation ont été décrits ;

Compte tenu de ces éléments, ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse.

Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité.

Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, et elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

Allaitement

L'allaitement est contre-indiqué en raison du passage de méthotrexate dans le lait maternel.

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

Certains effets mentionnés dans la rubrique « effets indésirables » tels que somnolence et fatigue peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'incidence et la sévérité des effets indésirables aigus sont généralement liées à la dose et à la fréquence d'administration.

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, figurent des stomatites ulcéreuses, des leucopénies, des nausées et des douleurs abdominales. Des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des étourdissements et une diminution de la résistance aux infections, sont d'autres effets indésirables fréquemment signalés.

Les autres effets ou événements indésirables rapportés avec le méthotrexate sont listés ci-après par système organe.

La fréquence est définie comme :

- très fréquent $\geq 1/10$,
- fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$,
- peu fréquent $\geq 1/1000$ et $< 1/100$,
- rare $\geq 1/10000$ et $< 1/1000$
- très rare $< 1/10000$ y compris cas isolés.

Infections et infestations

Fréquent : sepsis et infections communautaires.

Rare : infections opportunistes, certaines d'issue fatale ;

(incluant des pneumonies, des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite à *H. simplex*, *H. simplex* disséminé, infection à cytomégalovirus) ;

Affections hématologique et du système lymphatique

Fréquent : macrocytose ;

Peu fréquent : neutropénie, thrombopénie ;

Très rare : pancytopénie et/ou aplasie médullaire ;

Fréquence indéterminée : adénopathies et syndromes lymphoprolifératifs (parfois réversibles), éosinophilie.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions anaphylactoïdes.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : céphalées ;

Rare : troubles de l'humeur, troubles cognitifs transitoires.

Affections oculaires

Rare : vision floue, troubles de la vision généralement associés à des signes de neurotoxicité ;

Très rare : conjonctivite, perte de la vue transitoire.

Affections cardiaques

Rare : hypotension.

Affections vasculaires

Rare : événements thromboemboliques (incluant thrombophlébite, thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose de la veine rétinienne) ;

Très rare : vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: pneumopathies interstitielles certaines d'issue fatale ;

Rare : insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire ;

Fréquence indéterminée : alvéolite.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, nausées ;

Peu fréquent : anorexie, diarrhée, stomatite, vomissements ;

Rare : entérite, ulcération et saignements gastro-intestinaux, gingivite, méléna ;

Très rare : hématomèse.

Affections hépato-biliaires

Fréquent : augmentation des enzymes hépatiques ;

Rare : hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose ;

Fréquence indéterminée : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : alopécie ;

Rare : acné, ecchymoses, érythème polymorphe, rash érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, nodulose, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, photosensibilité, modification de la pigmentation, prurit, ulcération cutanée, urticaire ;

Très rare : furonculose, télangiectasies.

Affections musculosquelettiques et systémiques

Rare : arthralgie/myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : néphropathie sévère, insuffisance rénale

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage par voie orale peuvent survenir lors d'une prise accidentelle quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire (prise unique ou fractionnée : voir rubrique 4.2). Dans certains cas, ces surdosages sont asymptomatiques. Les symptômes fréquemment rapportés suite à un surdosage par voie orale incluent ceux rapportés aux doses carcinologiques, en particulier des réactions hématologiques et gastro-intestinales comme, par exemple, une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie, une pancytopenie par aplasie médullaire, une mucite et/ou des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, des ulcérations et/ou un saignement gastro-intestinaux.

Des décès par surdosage ont été rapportés : ils sont le plus souvent liés à une septicémie ou un choc septique, une insuffisance rénale ou une aplasie médullaire.

Traitement recommandé

Au vu du caractère du surdosage, le patient peut être au besoin pris en charge par une unité de soins intensifs appropriée. La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration le plus tôt possible de folinate de calcium (et non d'acide folique). En effet, l'efficacité du folinate de calcium est d'autant plus importante que cette molécule est administrée rapidement. La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium.

En fonction des taux plasmatiques de méthotrexate, une hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. Un contrôle du pH urinaire devra alors être effectué afin de le maintenir > 7.

L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. Cependant, l'hémodialyse à haut débit et l'hémoperfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **Antinéoplasique**, Code ATC : **L01BA01**.

Le méthotrexate appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.

Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate réductase, qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques.

Cette étape est nécessaire pour la synthèse de l'ADN.

Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidilate synthétase.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie orale, le méthotrexate est rapidement absorbé. Le pic sérique est atteint en 45 minutes à 2 heures.

L'absorption est saturable, pour des doses supérieures à 20 mg/m².

Le méthotrexate diffuse dans les érythrocytes et le liquide synovial.

La demi-vie apparente d'élimination est d'environ 3 heures.

La liaison aux protéines (essentiellement l'albumine) est de l'ordre de 50 à 70 %.

Le métabolisme représente 10 à 40 % de la dose administrée. Il semble exister un cycle entérohépatique.

Le métabolite 7-OH méthotrexate n'a pas été retrouvé aux faibles doses administrées.

L'élimination est essentiellement urinaire par filtration glomérulaire et à un moindre degré par sécrétion tubulaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pouvoir mutagène

Il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques, sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine. On devra définir la balance bénéfique/risque vis-à-vis de ce risque potentiel avant d'utiliser le méthotrexate en association avec d'autres médicaments, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.

Cancérogénèse

On a fait état, chez l'animal, d'un pouvoir cancérigène de certains anti-métabolites qui peut être associé à une augmentation du risque de développement de carcinomes secondaires chez l'homme. Les études de cancérogénèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions.

Pouvoir tératogène

Selon la littérature, le méthotrexate peut causer des morts fœtales et/ou des anomalies congénitales. Pour ces raisons, il est contre-indiqué pendant la grossesse. On devra estimer les bénéfices de sa prescription vis-à-vis de ces risques chez la femme en âge de procréer.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxyde de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons (Polyéthylène) de 8, 12, 16, 20 et 24 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

CŒUR DEFENSE- TOUR A

LA DEFENSE 4

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 334 980-3: 8 comprimés en flacon (Polyéthylène)
- 334 982-6: 12 comprimés en flacon (Polyéthylène)
- 334 983-2: 16 comprimés en flacon (Polyéthylène)
- 334 984-9: 20 comprimés en flacon (Polyéthylène)
- 334 985-5: 24 comprimés en flacon (Polyéthylène)

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

Méthotrexate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Méthotrexate 2,5 mg

Pour un comprimé

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Flacon de 8, 12, 16, 20 ou 24 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas prendre ce médicament tous les jours.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE
CŒUR DEFENSE- TOUR A
LA DEFENSE 4
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant

WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE
CŒUR DEFENSE- TOUR A
110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
LA DEFENSE 4
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

HAUPT PHARMA GMBH
PFAFFENRIEDER STRASSE 5
82515 WOLFRATSHAUSEN
ALLEMAGNE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon (PE).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

Méthotrexate

Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Flacon de 8, 12, 16, 20 ou 24 comprimés.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

Méthotrexate

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que NOVATREX 2,5 mg, comprimé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NOVATREX 2,5 mg, comprimé ?
3. Comment prendre NOVATREX 2,5 mg, comprimé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NOVATREX 2,5 mg, comprimé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE NOVATREX 2,5 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasique.

Indications thérapeutiques

Ce médicament est préconisé dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde active (maladie chronique des articulations) ;
- de certaines formes sévères de psoriasis (maladie de la peau).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE NOVATREX 2,5 mg, comprimé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance au lactose à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications

Ne prenez jamais NOVATREX 2,5 mg, comprimé dans les cas suivants :

- grossesse, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable pendant le traitement,
- allaitement,
- allergie au méthotrexate ou à l'un des constituants,
- insuffisance respiratoire chronique,
- insuffisance rénale sévère,
- atteinte hépatique sévère (maladie grave du foie),
- infection aiguë ou chronique (SIDA, cancer),

- maladies graves du sang : leucopénie (quantité insuffisante de globules blancs dans le sang), thrombopénie (quantité insuffisante de plaquettes dans le sang), anémie (quantité insuffisante de globules rouges dans le sang), hémopathie (maladie du sang),
- alcoolisme chronique sévère,
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime, la phénylbutazone, l'aspirine dans certains cas.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec NOVATREX 2,5 mg, comprimé :

Une surveillance biologique régulière est nécessaire :

- de l'état sanguin (NFS, plaquettes) : surveillance hebdomadaire pendant les 3 premiers mois puis mensuelle.
- De l'état rénal (urée, créatinine), de l'état hépatique (albumine, transaminases, bilirubine) : surveillance mensuelle.

Le traitement ne peut être administré que sous SURVEILLANCE MEDICALE RIGOUREUSE.

Celle-ci comporte habituellement :

- un examen médical,
- des examens biologiques précisant :
 - l'état du sang (numération et formule sanguine),
 - les fonctions hépatique et rénale.

Cette surveillance médicale sera particulièrement étroite en cas de :

- tabagisme,
- antécédents d'affection hépatique, pulmonaire, rénale ou hématologique,
- obésité, diabète insulino-dépendant, ulcère de l'estomac ou du duodénum en évolution.

Prévenez votre médecin sans tarder si vous présentez :

- des symptômes évocateurs d'une pathologie pulmonaire (toux sèche, difficulté à respirer, fièvre),
- des symptômes évocateurs d'une infection (fièvre, maux de gorge, fatigue)
- des symptômes évocateurs d'un ulcère (douleur, rejet de sang par la bouche, présence de sang dans les selles, coloration des selles en noir).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose (maladie héréditaire rare)

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, notamment de l'aspirine ou substances apparentées (salicylés), certains AINS, le probénécide, le triméthoprime même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse - Allaitement

Le méthotrexate peut nuire à votre enfant.

Ce médicament est donc contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Avant de commencer un traitement par méthotrexate, assurez-vous que vous n'êtes pas enceinte.

Il convient ensuite, pendant toute la durée du traitement, d'utiliser ou de maintenir une méthode contraceptive fiable.

Celle-ci sera poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

En cas de grossesse ou de désir de grossesse, prévenez immédiatement votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Certains effets secondaires, tels que la somnolence et la fatigue peuvent affecter la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de NOVATREX 2,5 mg, comprimé :

Lactose.

3. COMMENT PRENDRE NOVATREX 2,5 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Ce médicament ne doit pas être pris tous les jours. Vous devez respecter strictement la prise sur 1 ou 2 jour(s) par semaine selon l'ordonnance.

En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien

La posologie de ce médicament est adaptée à chaque cas par le médecin.

A titre indicatif :

- dans la polyarthrite rhumatoïde, la dose varie de 3 à 10 comprimés **par semaine**, en une prise unique,
- dans le psoriasis, la dose varie entre 3 et 10 comprimés **par semaine**, en une prise unique, ou en 3 prises distantes de 12 heures selon l'avis du médecin.

Quelle que soit l'indication, l'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive, évoluant par paliers de 1 à 2 comprimés **par semaine**, sans dépasser 10 comprimés par semaine.

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

Si vous avez l'impression que l'effet de NOVATREX 2,5 mg, comprimés n'est pas celui attendu, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de NOVATREX 2,5 mg, comprimé que vous n'auriez dû : consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre NOVATREX 2,5 mg, comprimé : ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, NOVATREX 2,5 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- Des modifications du bilan sanguin pouvant se manifester par un saignement des dents ou des gencives, une fièvre. Un contrôle régulier de l'hémogramme permettra de surveiller le traitement. Rarement décrits : leucémies et lymphomes.
- Des troubles de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale définitive et des troubles de la fonction hépatique.
- Des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, perte de l'appétit, plaies dans la bouche.
- Des troubles neurologiques : troubles de l'humeur, de la mémoire, anomalie de la sensation.
- Autres effets gênants : toux, troubles respiratoires, fièvre.
- Eruptions cutanées, rougeur des extrémités, ulcérations cutanées et muqueuses, chute des cheveux, réactions cutanées bulleuses, vascularite, photosensibilité.

Ces troubles peuvent survenir même si le traitement a un effet favorable.

Parlez-en à votre médecin.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NOVATREX 2,5 mg, comprimé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser NOVATREX 2,5 mg, comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient NOVATREX 2,5 mg, comprimé ?

La substance active est :

Méthotrexate 2,5 mg

Pour un comprimé.

Les autres composants sont :

le lactose monohydraté, l'amidon de maïs pré-gélatinisé, le stéarate de magnésium, l'hydroxyde de sodium.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que NOVATREX 2,5 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimés. Flacon de 8, 12, 16, 20 et 24.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE
CŒUR DEFENSE- TOUR A
LA DEFENSE 4
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant

WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE
CŒUR DEFENSE- TOUR A
110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
LA DEFENSE 4
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

HAUPT PHARMA GMBH
PFAFFENRIEDER STRASSE 5
82515 WOLFRATSHAUSEN
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.