

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METHOTREXATE BELLON 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

- Leucémies aiguës lymphoblastiques: traitement d'entretien.
- Polyarthrite rhumatoïde active.
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.
- Psoriasis de l'adulte:
 - rhumatisme psoriasique,
 - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),
 - érythrodermie psoriasique,
 - psoriasis pustuleux généralisé.

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 METHOTREXATE BELLON doit être administré (voir rubrique 4.4).

Voie orale :

Posologie :

- Leucémies aiguës lymphoblastiques

La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² **en une prise par semaine.**

Les posologies sont variables selon les protocoles ; elles doivent être ajustées selon la réponse clinique et la tolérance hématologique.

Ce produit est le plus souvent utilisé en association.

- Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte

La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg **par semaine.**

L'institution du traitement doit être effectuée de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg **par semaine** durant 4 à 6 semaines.

En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3e mois de traitement sans dépasser 25 mg **par semaine.**

- Arthropathie idiopathique juvénile

La posologie initiale recommandée est de 10 mg/m² **par semaine**.

Celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg/m² **par semaine**.

- Psoriasis de l'adulte

La posologie recommandée est de 7,5 à 25 mg **par semaine**.

L'institution du traitement doit être effectuée de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg **par semaine** durant 4 à 6 semaines.

En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3e mois de traitement sans dépasser 30 mg **par semaine**.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients du produit,
- insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4),
- atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4),
- insuffisance respiratoire chronique,
- grossesse et allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable (voir rubrique 4.6),
- en association avec la phénytoïne ou fosphénytoïne à visée prophylactique, le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), la phénylbutazone, les salicylés lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine (voir également la rubrique 4.5),
- en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise sous traitement.

Le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Il importe donc avant sa mise en route d'écartier la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives.

En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Ce médicament est tératogène.

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

Avant la mise en route du traitement, il est recommandé d'effectuer un bilan biologique initial :

- hématologique : NFS, plaquettes,
- rénal : créatinine (clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft),
- hépatique : ALAT, PAL, albumine, bilirubine et les sérologies des hépatites B et C.

Précautions particulières 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.

- Dans le traitement d'entretien de la leucémie aiguë lymphoblastique, il est indispensable, avant chaque administration de méthotrexate, de vérifier la NFS et le taux de plaquettes, ainsi que l'existence d'une éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique.

- Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis de l'adulte et de l'arthropathie idiopathique juvénile, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire :
 - de l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance hebdomadaire pendant les 3 premiers mois, puis mensuelle ;
 - de l'état rénal (créatinine), de l'état hépatique (ALAT, albumine, 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 METHOTREXATE BELLON doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.**

- Lorsqu'il existe un risque de fibrose hépatique (notamment chez les sujets traités pour un psoriasis), la nécessité d'une biopsie hépatique avant et durant le traitement par méthotrexate doit être évaluée en fonction des avancées scientifiques actuelles. L'évaluation doit différencier les patients sans facteurs de risque des patients avec facteurs de risques tels que consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents personnels ou familiaux de maladie hépatique, diabète, obésité et exposition significative à des médicaments ou agents chimiques hépatotoxiques
- En cas d'insuffisance rénale, il convient d'arrêter le traitement par méthotrexate ou, si le méthotrexate est formellement indiqué, de diminuer les doses et d'accroître la surveillance des patients car il y a un risque de majoration de la toxicité du méthotrexate. Le traitement sera interrompu en cas de persistance des signes d'insuffisance rénale.
- En cas d'administration d'acide folique ou d'acide folinique, tenir compte du risque d'une diminution de l'efficacité du méthotrexate.

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

Interactions communes à tous les cytotoxiques

+ Anticoagulants oraux

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ Phénytoïne, fosphénytoïne (à visée prophylactique de l'éventuelle action convulsivant de l'anticancéreux)

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, mitoxantrone, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

+ Vaccin antiamarile (fièvre jaune)

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune):

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).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Phénytoïne, fosphénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie)**

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, mitoxantrone, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

Associations à prendre en compte

+ **Immunosuppresseurs: ciclosporine, tacrolimus, sirolimus**

Décrit pour doxorubicine, étoposide.

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques au méthotrexate

Associations contre-indiquées

+ **Probénécide**

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.

+ **Triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole)**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques et diminution de son excrétion rénale ainsi que par inhibition additive de la dihydrofolate réductase.

+ **Aspirine**

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés), pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine.

+ **Phénylbutazone**

Quelle que soit la dose de méthotrexate et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales, augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par le phénylbutazone).

Associations déconseillées

+ **AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2**

Pour des doses de méthotrexate 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),

Pour le kétoprofène: respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.

+ **Pénicillines**

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Sulfamides antibactériens**

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate: augmentation des concentrations plasmatiques de méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques par certains sulfamides.

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

+ **AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2**

Pour des doses de méthotrexate 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 d'un faible passage du méthotrexate dans le lait maternel.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- **Toxicité hématopoïétique** : Elle doit être recherchée avec soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Il s'agit d'une toxicité médullaire entraînant une thrombopénie, une leuconéutropénie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopenie. Il est donc indispensable de contrôler la numération-formule sanguine et le taux de plaquettes pour surveiller le traitement.
De rares cas de leucémie aiguë précédés ou non d'un état préleucémique ont été rapportés chez des malades recevant du méthotrexate associé à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topoisomérase II.
De rares cas de lymphomes ont été rapportés.
- **Toxicité rénale** : elle se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux en cas d'administration de fortes doses).
- **Toxicité hépatique** : elle se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, de fibrose ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses ou lors d'irradiation hépatique.
- **Toxicité digestive** : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite.
- **Toxicité cutanéomuqueuse** : éruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux. Photosensibilité. Ulcérations cutanées et muqueuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues.
De rares cas de dermatoses bulleuses et de vascularite ont été rapportés.
- **Manifestations allergiques**: exceptionnellement réactions allergiques: urticaires, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique.

- **Toxicité pulmonaire** : pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunoallergiques. Le signe d'appel est souvent la toux. Il est nécessaire d'arrêter le traitement et d'effectuer de façon urgente des explorations pour classer cette pneumopathie: en effet, s'il s'agit d'une pneumopathie immunoallergique le traitement par méthotrexate ne pourra pas être réintroduit. Exceptionnellement, des cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés.
- **Manifestations toxiques générales sévères** : l'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.
- **Neurotoxicité** : aux faibles doses, de rares patients ont rapporté des troubles cognitifs légers et transitoires, des troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes. Les troubles neurologiques sont le plus souvent réversibles sans séquelles mais peuvent être définitifs (en particulier chez des sujets ayant préalablement reçu une irradiation du SNC).
- **Infections** : comme pour tous les autres produits immunosuppresseurs, le méthotrexate peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections opportunistes.
- **Autres** : hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance, nodules rhumatoïdes.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage par voie orale peuvent survenir lors d'une prise accidentelle quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire (voir rubrique 4.2).

En cas de suspicion d'effets secondaires susmentionnés, ou de retard à l'élimination hydrique, de modification du pH urinaire liée à l'administration de doses élevées de méthotrexate, il convient d'adresser le patient dans une unité de soins oncologiques spécialisés.

Le méthotrexate n'est pas dialysable.

Le traitement consiste en l'hyperhydratation alcaline et l'administration de folinate de calcium (et non d'acide folique), antidote spécifique du méthotrexate. Il sera administré aussi longtemps que le demandera la méthotrexatémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **ANTINEOPLASIQUE**,

Code ATC: **L01BA01**

Le méthotrexate (antineoplasique cytostatique) 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. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN.

Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires.

Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidilate synthétase.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale chez l'adulte, le produit est rapidement absorbé, le pic sérique est obtenu en 1 heure. Pour les faibles doses (0,1 mg/kg), l'absorption est presque complète, elle est faible pour des doses plus importantes.

Chez l'enfant, l'absorption est également dose-dépendante. Elle diminue avec la dose et est quasi-complète pour les doses utilisées dans l'arthropathie idiopathique juvénile.

Distribution

Quelle que soit la voie d'administration, le passage du méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatisque chez l'adulte est de l'ordre de deux heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50%. Chez l'enfant, elle est très variable (de 0,7 à 5,8 heures) et semble augmenter avec la posologie.

Une certaine quantité pénètre dans les cellules: cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif. Les analogues structuraux du méthotrexate, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique ou son précurseur l'acide 5-formyltétrahydrofolique - acide folinique, sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus.

Le méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hémato-méningée.

Métabolisme

Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le méthotrexate est transformé en dérivés polyglutaminés.

Lors de l'utilisation du méthotrexate à hautes doses, il a été mis en évidence un métabolite circulant du méthotrexate, le 7-hydroxyméthotrexate. Celui-ci se retrouve aussi après les injections intraveineuses de doses faibles de méthotrexate, de l'ordre de 20 à 50 mg/m². Il semble ne pas avoir d'activité cytotoxique; cependant, il joue un rôle dans l'accumulation intracellulaire de méthotrexate. L'autre métabolite est l'acide 2,4 diamino-10-méthylptéroïque ou DAMPA.

Chez l'enfant, le métabolisme semble plus intense que chez l'adulte.

Élimination

L'élimination est principalement rénale.

Quand il est donné en une prise par jour, entre 55 à 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures: 60 à 80 % sous forme inchangée et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7 - hydroxy-méthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

Quand il est administré plusieurs fois par jour, les concentrations sériques sont plus longtemps conservées et ainsi l'élimination rénale est moins importante sur 24 heures.

Les hépatocytes semblent retenir une certaine quantité de produit, même après une seule administration.

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.

Cancérogenèse:

On a fait état, chez l'animal, d'un pouvoir cancérogène de certains anti-métabolites qui peut être associé à une augmentation du risque de développement de carcinomes secondaires chez l'homme. Les études de cancérogenèse 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

Amidon de blé, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés en tube plastique en polypropylène de 30 ml fermé par un bouchon en polyéthylène.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI AVENTIS FRANCE

1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

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

- 306 706-8: 20 comprimés en tube (polypropylène).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

Méthotrexate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Méthotrexate 2,5 mg

Pour un comprimé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire: amidon de blé (gluten).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé, boîte de 20.

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

Lire attentivement la notice avant utilisation.

Ne pas prendre ce médicament tous les jours.

(encadré et libellé en rouge sur les conditionnements extérieur et primaire)

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ce médicament est à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

SANOFI AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Exploitant

SANOFI AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Fabricant

AMAREG GMBH
DONAUSTAUFER STRASSE 378
93055 REGENSBURG
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 8 août 2008 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

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Tube (polypropylène)

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

METHOTREXATE BELLON 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

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

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

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

Classe pharmacothérapeutique

ANTINEOPLASIQUE

Indications thérapeutiques

- Traitement de certaines leucémies.
- Traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (*maladie des articulations*).
- Traitement de l'arthropathie idiopathique juvénile (*maladie des articulations de l'enfant*),
- Traitement du psoriasis de l'adulte (*maladie de la peau*).

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

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

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

- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénylbutazone), les salicylés dans certains cas, la phénytoïne et la fosphénytoïne dans certaines conditions d'utilisation.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé :

Mises en garde

Le traitement ne peut-être administré que sous surveillance médicale rigoureuse.

Celle-ci comporte habituellement avant le début du traitement, quelque soit l'indication, et avant chaque cure ultérieure pour le traitement des leucémies, différents examens biologiques dont la numération et la formule de certaines cellules du sang, une étude de la fonction rénale et de la fonction hépatique.

Une surveillance biologique régulière est également nécessaire au cours du traitement.

Prévenez votre médecin, si vous fumez, en cas d'affections pulmonaires et d'ulcères digestifs.

Prévenez votre médecin sans tarder si vous présentez des symptômes évocateurs d'une infection (par exemple une fièvre, des maux de gorge, de la toux).

Il est déconseillé de boire de l'alcool au cours du traitement.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

Précautions d'emploi

Seul le médecin traitant est qualifié pour juger des indications cliniques du méthotrexate, de sa posologie, ainsi que des modalités de surveillance qu'il nécessite.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN, notamment probénécide, triméthoprime, salicylés, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, vaccin contre la fièvre jaune, pénicillines, phénytoïne et fosphénytoïne dans certaines conditions d'utilisation (voir rubrique Ne prenez jamais METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé dans les cas suivants), ainsi que les autres vaccins vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, poliomyélite, tuberculose, varicelle).

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 et 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 d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant toute la durée du traitement si vous êtes en âge de procréer.

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

DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN AVANT DE PRENDRE TOUT MEDICAMENT.

Sportifs

Sans objet.

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

Sans objet.

Liste des excipients à effet notoire

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

Amidon de blé (gluten).

3. COMMENT PRENDRE METHOTREXATE BELLON 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.

La posologie est variable selon les indications et est adaptée à chaque cas par le médecin.

Respectez strictement la prescription de votre médecin. En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

Fréquence d'administration

La fréquence d'administration varie suivant les indications et doit être adaptée individuellement.

Respectez strictement la prescription de votre médecin.

Durée du traitement

Respectez strictement la prescription de votre médecin.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé que vous n'auriez dû : prévenez immédiatement votre médecin

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

Si vous oubliez de prendre METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé : ne prenez pas de dose double pour compenser la dose 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, METHOTREXATE BELLON 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 des leucémies et des lymphomes ont été décrits.
- Trouble de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale définitive, et trouble de la fonction hépatique parfois très grave.
- Des troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, perte de l'appétit, plaies dans la bouche.
- Troubles neurologiques: troubles de l'humeur, de la mémoire, anomalie de la sensation.
- Autres effets gênants: toux, troubles respiratoires, fièvre, impuissance, disparition des règles, disparition des spermatozoïdes dans le sperme, apparition de nodules.
- Eruptions cutanées, rougeur des extrémités, ulcérations cutanées et muqueuses, chute des cheveux, réactions cutanées bulleuses, vascularite.

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 METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser METHOTREXATE BELLON 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

Ce médicament est à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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 METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ?

La substance active est :

Méthotrexate 2,5 mg

Pour un comprimé.

Les autres composants sont :

Amidon de blé, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

Forme pharmaceutique et contenu

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

Comprimé, boîte de 20.

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

SANOFI AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Exploitant

SANOFI AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Fabricant

AMAREG GMBH
DONAUSTAUFER STRASSE 378
93055 REGENSBURG
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.