

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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 jour 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, soit 3 à 6 comprimés **par semaine, en prise unique**.

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.

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** en une prise unique.

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, soit 3 à 10 comprimés **par semaine, en prise unique**.

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.

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**.

Supplémentation en acide folique

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique, à une dose ≥ 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).

Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'attention des patients doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate quotidienne (voir rubrique 4.9) au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où METHOTREXATE BELLON doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.

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'écarter 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.
- 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 risque 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.
- Chez les patients avec maladies inflammatoires (rhumatisme inflammatoire...), et ayant reçu des corticoïdes sur de longues périodes, le méthotrexate peut être considéré comme un facteur de risque d'ostéopathie et de fractures.

Supplémentation en acide folique :

Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique, à une dose ≥ 5 mg / semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).

Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B 12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

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

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

Associations contre-indiquées

+ Vaccin anti-marijuana

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Vaccins vivants atténués (sauf anti-marijuana)

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 faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamine K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus)

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES NEPHROTOXIQUES

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 contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

(aciclovir, acide amidotrizoïque, acide clodronique, acide ioxaglique, acide ioxitalamique, adefovir, amikacine, amphotéricine b, carboplatine, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, colistine, dibekacine, foscarnet, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, iobitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromide, ioversol, isepamicine, kanamycine, méthotrexate, netilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectinomycine, streptomycine, streptozocine, tacrolimus, tenofovir disoproxil, tobramycine, valaciclovir, valganciclovir, vancomycine)

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments néphrotoxiques

Risque de majoration de la néphrotoxicité.

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 20 mg/semaine

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

Associations déconseillées

+ Kétoprofène : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité 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 d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.

+ Autres AINS : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

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

+ Pénicillines

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

+ Ciprofloxacine

Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

+ **Acitrétine**

Risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate. Si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **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.

+ **Acide acétylsalicylique utilisé à doses antiagrégantes plaquettaires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

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

+ **Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires: méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

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

+ **AINS (autres que acide acétylsalicylique): méthotrexate utilisé à faibles doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

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

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.

Associations à prendre en compte

+ **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine**

Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Non modifié

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

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.

Prendre la dose prescrite une seule fois par semaine.

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

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

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

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

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

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

Non modifié

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

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

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

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

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié.

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

Vous devez discuter avec votre médecin des risques et des bénéfices de la prise de METHOTREXATE BELLON avant de commencer ce traitement. Il est très important de prendre votre traitement exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Une prise quotidienne de METHOTREXATE BELLON, ou une prise à une dose plus importante que celle qui vous a été prescrite peut entraîner des maladies graves, voire le décès.

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Non modifié

Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié.

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

Non modifié.

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

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 prendre strictement la dose prescrite 1 SEULE FOIS par semaine selon le jour indiqué sur l'ordonnance.

En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

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

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

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Non modifié

5. COMMENT CONSERVER METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

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

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

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

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié