

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMETH Gé 2,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthotrexate..... 2,5 mg

Pour un comprimé

Excipient à effet notoire : 39,9 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé de couleur jaune, rond, convexe, non pelliculé, portant la mention « M 2,5 » sur une face, de 6 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte.
- Psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitements telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et rhumatisme psoriasique sévère de l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde et psoriasis

Le méthotrexate ne doit être prescrit que par un médecin ayant de l'expertise dans l'utilisation du méthotrexate et une compréhension exhaustive des risques du traitement par méthotrexate.

Mise en garde importante concernant la posologie du méthotrexate :

Le méthotrexate utilisé dans le traitement de pathologies rhumatismales, du psoriasis, ou du rhumatisme psoriasique, doit être pris une seule fois par semaine.

Une erreur dans la dose de méthotrexate prise peut conduire à des effets indésirables graves, qui peuvent être fatals.

Veillez lire très attentivement ce paragraphe du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Le prescripteur doit s'assurer que les patients ou soignants sont capables de suivre le schéma d'administration hebdomadaire.

Le prescripteur doit préciser le jour de prise sur l'ordonnance.

Un autre dosage de ce médicament est disponible pour des posologies qui ne sont pas adaptées à ce dosage.

Polyarthrite rhumatoïde

La posologie habituelle est de 7,5 mg à 15 mg une fois par semaine. La posologie peut être adaptée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale, sans excéder une dose hebdomadaire totale de 20 mg. Par la suite, la posologie doit être diminuée à la dose efficace la plus faible possible, la réponse thérapeutique étant obtenue généralement dans les 6 semaines.

Psoriasis

Avant d'instaurer le traitement, il est recommandé d'administrer au patient une dose test de 2,5 mg à 5 mg pour exclure la possibilité d'effets toxiques inattendus. Si les analyses biologiques appropriées sont normales après une semaine, le traitement peut débuter. La posologie habituelle est de 7,5 mg à 15 mg une fois par semaine.

Si nécessaire, la dose hebdomadaire totale peut être augmentée jusqu'à 25 mg. Par la suite, la posologie doit être diminuée à la dose efficace la plus faible possible en fonction de la réponse thérapeutique, qui est généralement obtenue en 4 à 8 semaines.

Le patient doit être pleinement informé des risques impliqués et il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique en contrôlant la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par le méthotrexate, puis tous les deux à quatre mois pendant le traitement. L'objectif du traitement doit être d'administrer la dose la plus faible possible, avec une période de repos la plus longue possible. Le traitement par le méthotrexate peut permettre le retour à un traitement topique conventionnel, qui doit être encouragé.

Sujets âgés

Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients âgés. Une diminution de la posologie doit être envisagée du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la diminution des réserves d'acide folique liées au vieillissement.

Patients atteints de déficience hépatique

Le méthotrexate doit être administré avec grande précaution, voire ne pas être administré, chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou ayant déjà souffert d'une affection hépatique, tout particulièrement si elle est liée à l'alcool (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.3 et 4.4). La dose doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
≥ 60	100%
30-59	50%
< 30	Le méthotrexate ne doit pas être utilisé

Utilisation chez les patients présentant un espace de distribution supplémentaire (épanchements pleuraux, ascites)

Chez les patients ayant un espace de distribution supplémentaire, la demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois plus que la durée normale, une réduction ou, dans certains cas, un arrêt d'administration du méthotrexate peuvent être nécessaires.

4.3. Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère.
- Alcoolisme.
- Infections aiguës ou chroniques sévères et syndrome d'immunodéficiência.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'administration de vaccins vivants est à proscrire en cours de traitement par méthotrexate.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Posologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis, et du rhumatisme psoriasique

Le prescripteur doit préciser le jour de prise sur l'ordonnance. Le prescripteur doit s'assurer que les patients comprennent que le méthotrexate doit être pris une seule fois par semaine. Les patients doivent être informés de l'importance du respect de la prise hebdomadaire.

Mises en garde spéciales

Le méthotrexate ne doit être administré que par des médecins ayant l'expérience des chimiothérapies antimétabolites.

Les patients qui reçoivent ce traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée afin d'identifier et d'évaluer sans retard les signes d'éventuels effets toxiques ou réactions indésirables.

Étant donné le risque d'effets toxiques graves, voire fatals, les patients doivent être parfaitement informés par le médecin des risques qu'ils encourent (y compris des signes et symptômes précoces de toxicité) et des mesures de sécurité recommandées. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de symptômes d'intoxication, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire de ces symptômes d'intoxication (notamment par des analyses biologiques régulières).

Des doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire.

En raison de l'élimination retardée du méthotrexate chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, ceux-ci doivent être traités avec une attention particulière et uniquement par de faibles doses de méthotrexate (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Le méthotrexate doit être administré avec une grande précaution, voire évité, chez les patients qui présentent ou ont présenté une maladie hépatique sévère, particulièrement si elle est liée à l'alcool (voir rubriques 4.2 et 4.3).

L'administration concomitante d'un traitement hépatotoxique ou hématotoxique (DMARD - disease-modifying antirheumatic drug, par exemple le léflunomide) est contre-indiquée.

Il existe un risque de pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique, souvent accompagnée d'une éosinophilie sanguine, et des décès ont été rapportés. La présence des symptômes caractéristiques, à savoir dyspnée, toux (en particulier toux sèche non productive), douleur thoracique et fièvre, doit être recherchée lors de chaque visite de suivi du patient. Les patients doivent être informés du risque de pneumopathie et ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition d'une toux persistante ou d'une dyspnée. Le traitement par le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et des investigations approfondies (incluant une radiographie du thorax) doivent être pratiquées pour exclure la présence d'une infection ou d'une tumeur. En cas de suspicion d'une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, une corticothérapie doit être instaurée et le méthotrexate ne doit pas être réintroduit.

Des maladies pulmonaires induites par le méthotrexate, telles qu'une pneumonie, peuvent apparaître de manière aiguë et à tout moment pendant le traitement. Celles-ci ne sont pas toujours entièrement réversibles et ont déjà été observées à toutes les doses (y compris pour de faibles doses de 7,5 mg/semaine).

En outre, des cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire ont été rapportés lorsque le méthotrexate est utilisé pour des indications rhumatologiques et apparentées. Cette affection peut également être associée à une vasculite et à d'autres comorbidités. Des examens doivent être rapidement envisagés en cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire pulmonaire afin de confirmer le diagnostic.

Des décès associés à l'utilisation du méthotrexate dans le traitement du psoriasis ont été rapportés.

Dans le psoriasis, le traitement par le méthotrexate doit être limité aux formes sévères résistantes et invalidantes qui ne répondent pas suffisamment aux autres formes de thérapie, mais uniquement lorsque le diagnostic a été confirmé par biopsie et/ou après une consultation dermatologique.

La numération sanguine doit être surveillée étroitement avant, pendant et après le traitement. En cas de diminution cliniquement significative des leucocytes ou des plaquettes, le méthotrexate doit être arrêté immédiatement. Les patients doivent être incités à signaler tous les signes ou symptômes évocateurs d'une infection.

Le méthotrexate peut être hépatotoxique, notamment à doses élevées ou en cas de traitement prolongé. Des cas d'atrophie hépatique, de nécrose, de cirrhose, de stéatose et de fibrose périportale ont été décrits. Comme ces anomalies peuvent survenir sans signes préalables de toxicité gastro-intestinale ou hématologique, il est impératif de contrôler la fonction hépatique avant l'instauration du traitement et de la surveiller régulièrement pendant tout le traitement.

Tests fonctionnels hépatiques : l'apparition de toute forme de toxicité hépatique requiert une attention particulière. Il convient de ne pas commencer le traitement, ou de l'interrompre, si les tests fonctionnels hépatiques ou la biopsie du foie révèlent une quelconque anomalie ou si une anomalie survient en cours de traitement. En principe, ces anomalies disparaissent au bout de deux semaines, après quoi le traitement peut être repris, à l'appréciation du médecin.

Mesure du taux d'enzymes hépatiques dans le sérum : chez 13 à 20 % des patients, on constate une élévation temporaire des transaminases qui atteignent deux ou trois fois la limite supérieure des valeurs normales. En cas d'élévation constante des enzymes hépatiques, il convient d'envisager une réduction de la posologie ou une interruption du traitement.

Compte tenu de leur effet potentiellement toxique sur le foie, il est déconseillé d'associer d'autres médicaments hépatotoxiques à la prise de méthotrexate, sauf en cas de nécessité absolue, et la consommation d'alcool est à éviter, ou doit être considérablement réduite (voir rubrique 4.5). Les enzymes hépatiques doivent être étroitement surveillées chez les patients placés sous un autre traitement hépatotoxique associé (ex. léflunomide). Les mêmes précautions sont de rigueur si l'on y associe l'administration de médicaments hématotoxiques (ex. léflunomide). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si des tests biochimiques hépatiques séquentiels ou le propeptide du collagène de type III peuvent suffire à détecter une hépatotoxicité.

Il n'existe aucune preuve en faveur de la réalisation d'une biopsie hépatique pour suivre la toxicité hépatique dans les indications rhumatologiques. Chez les patients atteints de psoriasis, l'intérêt d'une biopsie hépatique avant et au cours du traitement est controversée. L'intérêt d'une biopsie hépatique doit être évalué au cas par cas et les recommandations nationales doivent être suivies. Cette évaluation doit distinguer les patients sans facteurs de risque de ceux qui en présentent, par exemple antécédents de consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents de maladie hépatique, antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, diabète sucré, obésité et antécédents d'exposition à des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques ainsi que le traitement prolongé par le méthotrexate ou à des doses cumulées de 1,5 g ou plus.

La fonction rénale doit être surveillée étroitement avant, pendant et après le traitement par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires. En cas d'élévation de la créatinine sérique, la dose doit être réduite. Etant donné que le méthotrexate est principalement éliminé par voie rénale, une élévation des concentrations sériques peut être attendue en cas d'insuffisance rénale, ceci pouvant entraîner des effets indésirables graves. Lorsque la fonction rénale risque d'être altérée (par exemple chez les sujets âgés), la surveillance doit être plus fréquente. Ceci s'applique particulièrement lors de l'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui entraînent des altérations rénales (par exemple les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou qui sont susceptibles d'altérer l'hématopoïèse. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. La déshydratation peut également augmenter la toxicité du méthotrexate.

Des diarrhées et une stomatite ulcéreuse sont des effets toxiques fréquents qui imposent l'interruption du traitement ; il existe sinon un risque d'entérite hémorragique et de décès dû à une perforation intestinale. En cas d'hématémèse, de coloration noire des selles ou de présence de sang dans les selles, le traitement doit être interrompu.

Des situations pouvant entraîner une déshydratation, telles que des vomissements, une diarrhée ou une stomatite, peuvent accroître la toxicité du méthotrexate du fait de l'augmentation de la concentration en substance active. Dans ces cas, l'administration de méthotrexate doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes.

Il est important d'identifier les patients pouvant présenter une concentration anormalement élevée de méthotrexate dans les 48 heures qui suivent le traitement, faute de quoi la toxicité du méthotrexate risque d'être irréversible.

Le méthotrexate possède une activité immunosuppressive et les réponses immunologiques à une vaccination concomitante peuvent être diminuées. L'administration de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement.

L'effet immunosuppresseur du méthotrexate doit être pris en compte lorsque la réponse immunitaire du patient est importante ou essentielle. Les patients présentant des infections chroniques inactives (par exemple zona, tuberculose, hépatite B ou C) doivent faire l'objet d'une attention particulière en raison du risque d'activation de l'infection.

Il est recommandé de pratiquer une radiographie thoracique avant le début du traitement par le méthotrexate.

Les épanchements pleuraux et les ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par le méthotrexate.

Des effets indésirables graves, incluant des décès, ont été rapportés en cas d'administration concomitante de méthotrexate (généralement à doses élevées) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'administration d'acide acétylsalicylique et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que de corticoïdes à faible dose peut être poursuivie. Il faut cependant tenir compte du fait que la co-administration d'AINS et de méthotrexate peut majorer le risque de toxicité. La posologie du corticoïde peut être diminuée progressivement chez les patients qui présentent une réponse thérapeutique au méthotrexate.

Il n'a pas été mené d'études exhaustives des interactions entre le méthotrexate et d'autres antirhumatismaux tels que les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine ou d'autres agents cytotoxiques et la fréquence des effets indésirables peut être majorée en cas d'administration concomitante.

De rares cas de pancytopenie mégaloïdique aiguë ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'antagonistes de l'acide folique tels que le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

L'administration d'acide folinique peut être nécessaire chez les patients qui développent une toxicité aiguë au méthotrexate. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'administration d'acide folique ou d'acide folinique permet de réduire la toxicité du méthotrexate, notamment symptômes gastro-intestinaux, stomatite, alopecie et élévation des enzymes hépatiques.

Avant l'administration d'acide folique, un contrôle du taux de vitamine B12 est recommandé car l'acide folique peut masquer une carence existante en vitamine B12, particulièrement chez les adultes de plus de 50 ans.

Des cas d'encéphalopathie/de leucoencéphalopathie ont été signalés chez des patients traités par méthotrexate pour des indications oncologiques et on ne peut pas exclure la survenue de cette pathologie suite à un traitement par méthotrexate pour des indications non oncologiques.

Fertilité et reproduction

Fertilité

Il a été décrit que le méthotrexate pouvait induire une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée chez l'Homme, pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci. Il provoque une diminution de la fertilité en affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration ; ces effets semblent être réversibles après l'arrêt du traitement.

Téragénicité – Risques pour la reproduction

Le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'Homme. Par conséquent, les risques potentiels d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être discutés avec les patientes de sexe féminin en âge de procréer (voir rubrique 4.6). L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser le méthotrexate. Si l'on traite une femme en âge de procréer, celle-ci doit utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant les six mois suivant l'arrêt.

Pour des conseils en matière de contraception chez les hommes, voir rubrique 4.6.

Précautions d'emploi

Avant le début du traitement par le méthotrexate ou avant la réintroduction du méthotrexate après une période de repos, les fonctions rénale, hépatique et médullaire doivent être contrôlées à l'aide de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens paracliniques.

La toxicité systémique du méthotrexate peut également être majorée chez les patients qui présentent une dysfonction rénale, des ascites ou d'autres épanchements du fait de l'allongement de la demi-vie sérique.

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant le méthotrexate à faible dose ; dans ce cas, le traitement doit être arrêté. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome impose l'instauration d'un traitement cytotoxique.

Les patients sous traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée pour détecter et évaluer le plus tôt possible les signes ou symptômes de possibles effets toxiques ou réactions indésirables. Des examens hématologiques doivent être pratiqués avant le début du traitement et régulièrement ensuite pour une utilisation sans risque du méthotrexate en chimiothérapie, en raison de son effet fréquent de suppression hématopoïétique. Celle-ci peut survenir sans signes d'alarme chez un patient recevant des doses apparemment sûres, et une chute sévère du taux de leucocytes impose l'arrêt immédiat du médicament et la mise en place du traitement adéquat.

En général, les examens suivants sont recommandés dans le cadre de l'évaluation clinique et de la surveillance appropriée des patients candidats au traitement par le méthotrexate ou sous traitement : hémogramme complet, hématoците, analyse d'urine, tests de la fonction rénale, tests de la fonction hépatique et radiographie thoracique.

L'objectif est de détecter la présence d'une dysfonction ou d'une insuffisance organique. Les examens doivent être pratiqués avant le début du traitement, à des moments appropriés pendant le traitement et après la fin de celui-ci.

Après absorption, le méthotrexate est lié en partie à l'albumine sérique et la toxicité peut être majorée en raison du déplacement de certains médicaments tels que les salicylés, les sulfamides, la phénytoïne et certains antibiotiques tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et l'acide para-aminobenzoïque. Ces médicaments, en particulier les salicylés et les sulfamides, qu'ils soient utilisés comme antibiotiques, hypoglycémisants ou diurétiques, ne doivent pas être co-administrés tant que la pertinence de ces observations n'a pas été établie.

Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent altérer la réponse au méthotrexate.

Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence en cas d'infection/d'antécédents d'infection, d'ulcère gastro-duodénal, de rectocolite hémorragique, d'affaiblissement et chez les patients très âgés. L'utilisation chez les patients présentant une maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive est contre-indiquée. En cas de survenue d'une leucopénie sévère pendant le traitement, une infection bactérienne peut se développer ou devenir potentiellement fatale. Il est généralement recommandé d'arrêter le médicament et d'instaurer une antibiothérapie adéquate. En cas d'aplasie médullaire sévère, des transfusions de sang ou de plaquettes peuvent être nécessaires.

Une dermatite radio-induite ou un érythème solaire peuvent réapparaître pendant le traitement par méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'irradiation aux UV et d'administration concomitante de méthotrexate.

Des réactions dermatologiques graves, parfois fatales, telles qu'une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ou un syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés après la prise d'une dose unique ou répétée de méthotrexate.

Le comprimé contient du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Après absorption, le méthotrexate se lie partiellement à l'albumine sérique. Certains médicaments (par exemple les salicylés, les sulfamides, la phénylbutazone, la phénytoïne, les barbituriques, les tranquillisants, les contraceptifs oraux, les dérivés de l'amidopyrine, l'acide para-aminobenzoïque, les diurétiques thiazidiques, les hypoglycémisants oraux et la doxorubicine) diminuent cette liaison. Dans ce cas, la toxicité du méthotrexate peut être accrue en cas d'administration concomitante. Le probénécide et les acides organiques faibles, tels que les diurétiques de l'anse, ainsi que les pyrazolés, réduisent la sécrétion tubulaire ; une grande prudence s'impose donc en cas de co-administration de ces médicaments avec le méthotrexate.

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entéro-hépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme bactérien du méthotrexate.

La co-administration d'autres agents potentiellement néphrotoxiques, hématotoxiques et hépatotoxiques (par exemple sulfasalazine, léflunomide et alcool) avec le méthotrexate doit être évitée. Une prudence particulière s'impose pour la surveillance des patients recevant le méthotrexate en association avec de l'azathioprine ou des rétinoïdes.

Le risque de pancytopénie peut être majoré en cas d'association du méthotrexate avec le léflunomide.

Les antibiotiques tels que les pénicillines, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, chez certains patients, diminuer la clairance rénale du méthotrexate, induisant une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate associée à une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

Les AINS ne doivent pas être pris avant ou en même temps que le méthotrexate à dose élevée. L'administration concomitante de certains AINS et de méthotrexate à doses élevées augmente et prolonge la concentration sérique du méthotrexate et majore la toxicité gastro-intestinale et hématologique. Dans les études animales avec des doses plus faibles de méthotrexate, il a été observé une diminution de la sécrétion tubulaire du méthotrexate par ces médicaments, ce qui peut augmenter sa toxicité. Cependant, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le méthotrexate ont généralement été traités efficacement par des AINS sans présenter d'effets indésirables. Il faut toutefois noter que les doses de méthotrexate utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (7,5 mg à 15 mg par semaine) sont légèrement inférieures à celles administrées pour le psoriasis et que des doses plus élevées peuvent induire une toxicité inattendue.

Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate.

En cas de (pré)traitement par des substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprim-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine), il faut envisager la possibilité de troubles hématopoïétiques importants.

L'administration concomitante de médicaments qui induisent un déficit en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprim-sulfaméthoxazole) peut accroître la toxicité du méthotrexate. Une prudence toute particulière est également recommandée en cas de déficit en acide folique préexistant.

Une aplasie médullaire et une diminution des concentrations d'acide folique ont été décrites en cas d'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.

L'administration d'autres médicaments hématotoxiques (par exemple métamizole) accroît la probabilité d'effets hématotoxiques sévères du méthotrexate.

La co-administration de méthotrexate et d'oméprazole prolonge l'élimination du méthotrexate par voie urinaire. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions. En association avec le pantoprazole, une inhibition de l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate s'accompagnant de myalgies et de frissons a été observée chez un patient.

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline ; les concentrations de théophylline doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate. La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par méthotrexate car l'efficacité du méthotrexate peut se trouver diminuée suite à une interaction potentielle entre méthotrexate et méthylxanthines au niveau des récepteurs de l'adénosine.

Il faudra surveiller les interactions pharmacocinétiques entre méthotrexate, médicaments anticonvulsivants (réduction des concentrations sanguines de méthotrexate) et 5-fluoro-uracile (augmentation du t_{1/2} du 5-fluoro-uracile).

Il a été rapporté que l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate diminuait la clairance du méthotrexate, entraînant une augmentation/une prolongation des concentrations sanguines de méthotrexate, jusqu'à des niveaux potentiellement toxiques. Les concentrations plasmatiques de méthotrexate et de lévétiracétam doivent être surveillées attentivement chez les patients traités de façon concomitante par les deux médicaments.

L'utilisation de protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, ce qui se traduit par une toxicité accrue, par exemple une myélosuppression sévère et imprévisible, ainsi qu'une stomatite. Bien qu'il soit possible d'atténuer cet effet par administration de folinate de calcium, l'utilisation concomitante de protoxyde d'azote et de méthotrexate doit être évitée.

La colestyramine peut augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate par interruption de la circulation entérohépatique.

Une diminution de la clairance du méthotrexate doit être envisagée en cas d'association avec d'autres médicaments cytostatiques.

La radiothérapie au cours d'un traitement par le méthotrexate peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou des os.

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de la mercaptopurine. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie en cas d'association de ces deux médicaments.

En raison de ses effets potentiels sur le système immunitaire, le méthotrexate peut fausser les résultats de la vaccination et les résultats d'analyses (procédures immunologiques visant à mesurer la réaction immunitaire). La vaccination concomitante par des vaccins vivants est contre-indiquée lors d'un traitement par méthotrexate (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

Il existe un risque d'aggravation des convulsions dû à la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par l'agent cytotoxique ou un risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité de l'agent cytotoxique dû à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

La ciclosporine peut potentialiser l'efficacité et la toxicité du méthotrexate. Il peut se produire une immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération en cas d'association des deux médicaments.

En particulier lors d'interventions de chirurgie orthopédique associées à un risque élevé d'infection, l'association de méthotrexate et de médicaments immunomodulateurs doit être utilisée avec prudence.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les patientes de sexe féminin

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par méthotrexate, et utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformations associé au méthotrexate et il convient d'exclure avec certitude une grossesse en prenant des mesures appropriées, par exemple un test de grossesse. Pendant le traitement, les tests de grossesse doivent être répétés en cas de nécessité clinique (par exemple suite à une interruption de la contraception). Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées par rapport à la prévention d'une grossesse et à sa planification.

Contraception chez les patients de sexe masculin

On ignore si le méthotrexate est présent dans le sperme. Une génotoxicité du méthotrexate a été démontrée dans des études chez l'animal, ce risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclu. Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations ou de fausses couches après exposition du père à de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine). À plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer les risques de malformations ou de fausses couches après exposition du père.

Par mesure de précaution, il est conseillé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant toute la durée du traitement du patient et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du méthotrexate. Les hommes ne doivent pas donner du sperme pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du méthotrexate.

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour les indications non oncologiques (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient au cours du traitement par le méthotrexate et jusqu'à six mois après l'arrêt de celui-ci, il convient d'obtenir un avis médical sur le risque d'effets néfastes pour l'enfant associés au traitement et de réaliser des examens échographiques pour confirmer le développement normal du fœtus.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, tout particulièrement au cours du premier trimestre (voir rubrique 5.3). Le méthotrexate a un effet tératogène démontré chez l'Homme ; des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales ont été rapportés (crâniofaciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités).

Le méthotrexate est un agent tératogène puissant chez l'Homme qui augmente le risque d'avortement spontané, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 42,5% des femmes enceintes exposées à un traitement par de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine), comparé à 22,5% chez des patientes atteintes des mêmes pathologies et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.
- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6% des naissances viables chez des femmes exposées à un traitement par de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine), comparé à environ 4% des naissances viables chez des patientes atteintes des mêmes pathologies et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.

Les données relatives à une exposition à des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine pendant la grossesse sont insuffisantes mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations congénitales sont attendus.

Des grossesses normales ont été décrites lorsque le méthotrexate était arrêté avant la conception.

Allaitement

Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité ; son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit être interrompu avant le traitement.

Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut entraîner une diminution de la fertilité. Chez l'Homme, il a été décrit que le méthotrexate pouvait induire une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée. Ces effets semblent dans la plupart des cas être réversibles après l'arrêt du traitement.

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

Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement par le méthotrexate ; ils peuvent avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

En général, la fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose, de la fréquence d'administration, du mode d'administration et de la durée d'exposition.

En cas de survenue d'effets indésirables, il convient de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement et de mettre en place des mesures thérapeutiques correctives, telles que l'administration de folinate de calcium (voir rubriques 4.2 et 4.4). Le traitement par méthotrexate doit être réinstauré avec prudence, après évaluation attentive de la nécessité de ce traitement et mise en place d'une surveillance accrue pour détecter une éventuelle réapparition de la toxicité.

Les réactions indésirables les plus graves du méthotrexate sont une dépression médullaire, une toxicité pulmonaire, une hépatotoxicité, une toxicité rénale, une neurotoxicité, des événements thrombo-emboliques, un choc anaphylactique et un syndrome de Stevens-Johnson.

Les réactions indésirables liées au méthotrexate les plus fréquemment observées sont des troubles gastro-intestinaux (par ex. stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests de la fonction hépatique (par ex. élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline). Les autres réactions indésirables survenant fréquemment sont leucopénie, anémie, thrombocytopénie, maux de tête, fatigue, somnolence, pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, ulcères buccaux, diarrhée, exanthème, érythème et prurit.

Les réactions indésirables les plus importantes sont une aplasie médullaire et des troubles gastro-intestinaux.

Les fréquences des effets indésirables sont définies selon la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Très Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence Indéterminée
Infections et infestations		Infections	Infections opportunistes	Zona		Septicémie pouvant être fatale
				Sepsis		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Lymphome ¹			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie	Dépression médullaire	Anémie mégaloblastique	Hypogammaglobulinémie	Pancytopénie
			Agranulocytose		Syndrome lymphoprolifératifs (partiellement réversibles, voir « description » sous le tableau)	Eosinophilie
			Thrombocytopénie		Lymphadénopathie	
			Anémie		Neutropénie	
			Troubles hématopoïétiques		Anémie aplasique	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique		Immunosuppression	Choc anaphylactique
						Réactions allergiques
Affections endocriniennes				Diabète		
Affections psychiatriques				Dépression	Insomnie	
				Confusion	Psychose	
				Altérations de l'humeur		

Affections du système nerveux		Céphalées	Vertiges	Hémi-parésie	Irritation	Encéphalopathie/ Leucoencéphalopathie	
		Somnolence		Parésie	Dysarthrie		
		Etourdissements			Aphasie		
		Fatigue			Léthargie		
					Œdèmes cérébraux		
					Dysfonction cognitive légère et transitoire		
					Sensations crâniennes inhabituelles		
					Convulsions		
					Douleur		
					Asthénie musculaire		
					Altérations du goût (goût métallique)		
					Méningisme		
					Méningite aseptique aiguë		
					Paralyse		
		Paresthésie/hypoesthésie					
Affections oculaires					Conjonctivite	Altération de la vision	
					Vision trouble	Rétinopathie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Acouphènes		
Affections cardiaques				Péricardite			
				Epanchement péricardique			
				Tamponnade péricardique			
Affections vasculaires				Hypotension	Vascularite		
				Thrombo-embolie			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Pneumopathie	Dyspnée	Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Alvéolite interstitielle ⁴	
			Pneumopathie interstitielle	Pharyngite ²	Pneumonie et autres infections pulmonaires	Epistaxis	
			Fibrose interstitielle/pulmonaire	Paralyse respiratoire	Pneumopathie interstitielle obstructive chronique	Hémorragie alvéolaire pulmonaire	
							Pleurésie
							Epanchement pleural
							Toux sèche

Affections gastro-intestinales³	Stomatite	Diarrhées		Gingivite	Hématémèse	Mégacôlon toxique
	Dyspepsie	Ulcère buccal		Ulcérations et hémorragies digestives		Pancréatite
	Anorexie			Entérite		
	Nausées			Méléna		
	Vomissements					
	Douleur abdominale					
Affections hépatobiliaires	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques (élévation des ALAT [GPT], des ASAT [GOT], de la phosphatase alcaline et de la bilirubine)		Diminution de la sérumalbumine	Hépatotoxicité	Réactivation d'hépatite chronique	
			Dégénérescence graisseuse du foie	Fibrose périportale Cirrhose Hépatite aiguë	Insuffisance hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption érythémateuse	Prurit	Photosensibilité	Télangiectasies	Exfoliation cutanée/dermatite exfoliative
		Alopécie	Syndrome de Stevens-Johnson	Acné	Furonculose	
		Exanthème	Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell)	Dépigmentation	Ecchymoses	
			Eruptions cutanées herpétiformes	Urticaire	Hidradénite	
			Augmentation de la pigmentation de la peau	Erythème polymorphe	Paronychie aiguë	
				Erosion douloureuse des lésions psoriasiques		
		Ulcération cutanée				
		Onycholyse				
			Accentuation de la pigmentation des ongles			
			Pétéchies			
			Vasculite allergique			
			Une dermatite radio-induite ou un érythème solaire peuvent réapparaître (réaction de rappel)			

Affections musculo-squelettiques et systémiques			Ostéoporose	Fractures de stress		Ostéonécrose de la mâchoire (secondaire à des syndromes lymphoprolifératifs)	
			Arthralgies				
			Myalgies				
			Augmentation des nodules rhumatismaux				
Affections du rein et des voies urinaires			Insuffisance rénale	Oligurie	Hématurie	Protéinurie	
			Néphropathie	Anurie			
			Inflammation et ulcération de la vessie	Troubles de l'équilibre électrolytique			
			Troubles de la miction	Azotémie			
			Dysurie				
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales						Fausses couches	
						Dommages fœtaux	
Affections des organes de reproduction et du sein			Inflammation et ulcération vaginale	Diminution de la libido	Anomalies de l'ovogenèse ou de la spermatogenèse		
				Impuissance			Oligospermie transitoire
				Troubles menstruels			Stérilité
							Saignements vaginaux
							Écoulement vaginal
Gynécomastie							
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Frissons	Fièvre		Œdème	
				Troubles de la cicatrisation			
				Asthénie			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures						Risque accru de réactions toxiques (nécrose des tissus mous, ostéonécrose) au cours de la radiothérapie	
						Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'exposition concomitante au méthotrexate et aux rayonnements ultraviolets	

¹Peut être réversible (voir rubrique 4.4).

²Voir rubrique 4.4.

³Il est souvent nécessaire de diminuer la posologie en cas d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères. La stomatite ulcéreuse et les diarrhées imposent l'arrêt du méthotrexate en raison du risque d'entérite ulcéreuse et de perforation intestinale fatale.

⁴Peut être fatale et est souvent associée à une éosinophilie.

Description de certaines réactions indésirables

Lymphome/ syndromes lymphoprolifératifs : des cas isolés de lymphome et d'autres syndromes lymphoprolifératifs ont été notifiés, et se sont atténués dans un certain nombre de cas après arrêt du traitement par méthotrexate.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage, parfois fatals, ont été rapportés lors d'une prise accidentelle quotidienne de méthotrexate oral au lieu d'une prise hebdomadaire. Les symptômes fréquemment rapportés suite à un surdosage par voie orale sont des réactions hématologiques et gastro-intestinales.

La toxicité du méthotrexate affecte essentiellement les organes hématopoïétiques. Le folinate de calcium neutralise efficacement les effets toxiques hématopoïétiques immédiats du méthotrexate. Le traitement par le folinate de calcium parentéral doit débuter dans l'heure suivant l'administration de méthotrexate. La dose de folinate de calcium doit être au moins égale à la dose de méthotrexate reçue par le patient.

Un surdosage important nécessite une hydratation et une alcalinisation des urines pour prévenir la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne se sont révélées efficaces pour modifier l'élimination du méthotrexate. Mais une clairance efficace du méthotrexate a été obtenue par l'hémodialyse intermittente à l'aide d'un dialyseur « à haut débit ».

Les concentrations sériques de méthotrexate doivent être surveillées pour déterminer la dose adéquate de folinate de calcium et la durée du traitement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunosuppresseurs, code ATC : L04AX03.

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Le méthotrexate pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits. Du fait de la polyglutamation du méthotrexate induite par l'enzyme folylpolyglutamylase synthétase (FPGS), la durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule augmente. Le méthotrexate est une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire. Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie. Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales, le méthotrexate peut ralentir leur prolifération sans causer cependant de dommages irréversibles aux tissus sains.

Le folinate de calcium est un acide folique qui est utilisé pour protéger les cellules saines des effets toxiques du méthotrexate. Après être entré dans la cellule via un transporteur spécifique, il est converti en folates actifs et il empêche l'inhibition de la synthèse d'ADN et d'ARN.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'effet du méthotrexate administré par voie orale semble être dose-dépendant. Le pic sérique est atteint en 1 à 2 heures. En général, une dose de méthotrexate inférieure ou égale à 30 mg/m² est absorbée rapidement et complètement. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est élevée (80 % à 100 %) à des doses ≤ 30 mg/m². La saturation de l'absorption débute à des doses supérieures à 30 mg/m² et l'absorption est incomplète aux doses supérieures à 80 mg/m².

Près de la moitié du méthotrexate absorbé se lie de façon réversible aux protéines sériques, mais elle est facilement distribuée dans les tissus. Près de 41 % de la dose sont excrétés tel quel dans l'urine, au cours des six premières heures, et 90 % au bout de 24 heures. Une proportion plus faible de la dose est excrétée dans la bile où elle subit un cycle entérohépatique prononcé.

La demi-vie est approximativement de 3 à 10 heures pour un traitement à faible dose et de 8 à 15 heures pour un traitement à forte dose. Si la fonction rénale est altérée, la concentration de méthotrexate dans le sérum et les tissus peut augmenter rapidement. La demi-vie peut être prolongée jusqu'à 4 fois sa valeur normale chez les patients qui possèdent un espace de distribution supplémentaire (épanchement pleural, ascite).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité chronique réalisées chez la souris, le rat et le chien ont révélé des effets toxiques qui se sont traduits par des lésions gastrointestinales, une insuffisance médullaire et une hépatotoxicité. Les études chez l'animal montrent que le méthotrexate nuit à la fertilité, et qu'il a des propriétés embryotoxiques et fœtotoxiques. Des effets tératogènes ont été identifiés chez quatre espèces animales (rat, souris, lapin, chat). On ne constate aucune malformation chez le singe rhesus. Le méthotrexate est mutagène *in vivo* et *in vitro*. Le méthotrexate provoque des aberrations chromosomiques dans les cellules animales et dans les cellules de la moelle osseuse chez l'homme, mais la pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. Les études de cancérogenèse chez le rongeur n'ont pas mis en évidence une incidence accrue de tumeurs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon prégélatinisé (amidon de pomme de terre), polysorbate 80, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Pilulier (PEHD) : 3 ans

Plaquette (PVC/Aluminium) : 3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le pilulier/la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pilulier en PEHD avec bouchon à vis en PEHD. Présentations : 12, 16, 24, 28, 30 et 100 comprimés.

ou

Plaquette (PVC/Aluminium). Présentations : 24 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les femmes enceintes, qui prévoient de l'être ou qui allaitent ne doivent pas manipuler le méthotrexate.

Il convient de recommander aux parents, au personnel soignant et aux patients de conserver le méthotrexate hors de portée des enfants, de préférence dans une armoire fermée à clé.

Une ingestion accidentelle de méthotrexate peut être fatale chez l'enfant.

Toute personne manipulant du méthotrexate doit se laver les mains après son administration. Pour limiter le risque d'exposition, il est recommandé aux parents et au personnel soignant de porter des gants jetables pour manipuler le méthotrexate.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

NORDIC PHARMA

216, BOULEVARD SAINT GERMAIN
75007 PARIS

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

- 34009 300 043 1 9 : 24 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium) (4,52 €, CTJ 0,11 €)

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

Date de première autorisation : 13 novembre 2008

Date de renouvellement de l'autorisation : 27 février 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18 septembre 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Remboursé Sec. Soc. à 65%. Agréé Coll.

EXPLOITANT

NORDIC PHARMA – 216 Boulevard Saint-Germain – 75007 Paris

Tél : 01 70 37 28 00

info@nordicpharma.com