

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jylamvo 2 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 2 mg de méthotrexate.

Excipients à effet notoire

1 ml de solution contient 2 mg d'hydroxybenzoate de méthyle (en sel de sodium) et 0,2 mg d'hydroxybenzoate d'éthyle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution limpide de couleur jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Jylamvo est destiné à être utilisé dans les indications suivantes:

dans les maladies rhumatismales et dermatologiques

- la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes,
- les formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique active et sévère chez les adolescents et les enfants âgés de 3 ans ou plus en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- le psoriasis réfractaire sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, le traitement par des psoralènes et des ultraviolets A (PUVA) et les rétinoïdes,
- et le rhumatisme psoriasique sévère chez les patients adultes.

en oncologie

- le traitement d'entretien de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 3 ans ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le méthotrexate ne doit être prescrit que par un médecin bien informé des diverses propriétés de ce médicament ainsi que de son mode d'action.

Posologie

Maladies rhumatismales et dermatologiques

Mise en garde importante concernant la posologie de Jylamvo (méthotrexate)

Dans le traitement des maladies rhumatismales ou dermatologiques, Jylamvo (méthotrexate) ne doit être pris **qu'une seule fois par semaine**. Des erreurs posologiques dans l'utilisation de Jylamvo

(méthotrexate) peuvent entraîner des effets indésirables graves, y compris fatals. Veuillez lire très attentivement cette rubrique du résumé des caractéristiques du produit.

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

La dose et la durée du traitement sont déterminées individuellement en fonction du tableau clinique du patient et de la tolérance au méthotrexate. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, de l'arthrite juvénile idiopathique sévère, et du rhumatisme psoriasique sévère constitue un traitement à long terme.

La dose hebdomadaire de 25 mg (12,5 ml) ne doit pas être dépassée. Des doses supérieures à 20 mg (10 ml) par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier une dépression médullaire.

Une supplémentation concomitante en acide folique de 5 mg deux fois par semaine (excepté le jour de l'administration) est par ailleurs indiquée.

Posologie chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg (3,75 ml) de méthotrexate une fois par semaine. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée progressivement de 2,5 mg (1,25 ml) par semaine.

La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 semaines environ.

Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la dose doit être progressivement réduite à la plus faible dose d'entretien efficace.

Les symptômes peuvent réapparaître après l'arrêt du traitement.

Posologie chez les enfants et les adolescents atteints de formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique

Les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique doivent toujours être orientés vers un service de rhumatologie spécialisé dans la prise en charge des enfants et des adolescents.

La dose recommandée est de 10 à 15 mg (5 à 7,5 ml)/m² de surface corporelle (SC) par semaine. Dans les cas réfractaires au traitement, la posologie hebdomadaire peut être augmentée jusqu'à 20 mg (10 ml)/m² de surface corporelle par semaine. Cependant, la fréquence de suivi doit être accrue en cas d'augmentation de la dose.

Posologie chez les adultes atteints de formes sévères de psoriasis et chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique

Il est recommandé d'administrer une dose test de 2,5 à 5 mg (1,25 à 2,5 ml) une semaine avant le début du traitement afin de détecter précocement d'éventuels effets indésirables.

Si, une semaine plus tard, les tests de laboratoire appropriés sont normaux, le traitement peut être instauré. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg (3,75 ml) de méthotrexate une fois par semaine.

La dose doit être augmentée progressivement, mais elle ne doit pas, en règle générale, dépasser la dose hebdomadaire de 25 mg de méthotrexate. La dose habituelle est de 10 mg à 25 mg (5 ml à 12,5 ml) en une prise par semaine. Des doses supérieures à 20 mg (10 ml) par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier une dépression médullaire.

La réponse au traitement peut généralement être attendue après 4 à 8 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la dose doit être progressivement réduite à la plus faible dose d'entretien efficace.

Le jour convenu du traitement, la dose hebdomadaire peut être administrée en une seule prise ou divisée en 2 ou 3 prises. Dans les deux cas, ce médicament est administré uniquement une fois par

semaine.

Oncologie

Posologie dans le cadre de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Du méthotrexate à faible dose est utilisé dans le traitement d'entretien de la LAL chez les enfants âgés de trois ans et plus, les adolescents et les adultes dans le cadre de protocoles complexes en association avec d'autres médicaments cytostatiques. Le traitement doit suivre les protocoles thérapeutiques actuels.

Les doses uniques généralement acceptées sont de 20 à 40 mg (10 à 20 ml)/m² de surface corporelle.

Si le méthotrexate est administré en association avec des chimiothérapies, la posologie doit tenir compte de l'accumulation des toxicités des autres composants du médicament.

Les doses supérieures doivent être administrées par voie parentérale.

Population pédiatrique

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez les patients pédiatriques. Le traitement doit suivre les protocoles thérapeutiques actuellement publiés pour les enfants (voir rubrique 4.4).

Les doses sont généralement basées sur la surface corporelle du patient et le traitement d'entretien est de longue durée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

La dose doit être ajustée comme suit pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile, de psoriasis et de rhumatisme psoriasique. Pour l'indication en oncologie, les recommandations des protocoles publiés doivent également s'appliquer.

Clairance de la créatinine (ml/min)	% de la dose doit être administré
>60	100
30- 59	50
<30	Jylamvo ne doit pas être administré.

Insuffisance hépatique

Le méthotrexate doit être administré avec la plus grande prudence, voire évité, chez les patients présentant ou ayant présenté une maladie hépatique, en particulier si elle est liée à l'alcool. Le méthotrexate est contre-indiqué si les taux de bilirubine sont supérieurs à 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

Une utilisation chez des enfants de moins de 3 ans n'est pas recommandée compte tenu de l'insuffisance des données disponibles concernant l'efficacité et la sécurité pour ce groupe de patients.

Personnes âgées

Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients âgés (65 ans et plus) en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale, ainsi que de la diminution des réserves en acide folique

liées au vieillissement. En outre, il est recommandé de surveiller étroitement les patients afin de détecter tout signe précoce éventuel de toxicité (voir rubriques 4.4, 4.5, 4.8 et 5.2).

Patients présentant des accumulations pathologiques de liquide (épanchement pleural, ascite)
La demi-vie du méthotrexate peut être prolongée jusqu'à 4 fois chez les patients qui présentent des accumulations pathologiques de liquide, une réduction de dose ou, dans certains cas, l'arrêt de l'administration de méthotrexate peuvent donc s'avérer nécessaires (voir rubriques 4.4 et 5.2). La diminution de la dose doit être décidée au cas par cas.

Mode d'administration

Jylamvo est destiné à un usage par voie orale uniquement.

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture.

La solution est fournie prête à l'emploi. Elle doit être avalée avec de l'eau afin d'éliminer tout résidu de méthotrexate de la cavité orale.

Une seringue doseuse de 10 ml est fournie afin de mesurer avec précision la dose prescrite (voir la notice).

Si la voie orale est inefficace, un passage à une administration de la dose par voie parentérale est indiqué. Le méthotrexate peut être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Ces modes d'administration sont recommandés chez les patients qui présentent une absorption inadéquate du méthotrexate par voie orale ou qui tolèrent mal l'administration orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance hépatique (taux de bilirubine supérieurs à 5 mg/dl [85,5 µmol/l], voir rubrique 4.2)
- Abus d'alcool
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, voir rubrique 4.2)
- Anomalies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une anémie importante
- Immunodéficience
- Infections sévères, aiguës ou chroniques, telles que la tuberculose et l'infection par le VIH
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et ulcères gastro-intestinaux actifs connus
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants

Également pour des indications non oncologiques:

- Grossesse (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La solution buvable contient 2 mg de méthotrexate dans chaque ml de solution; la graduation de la seringue doseuse est en ml et non en mg; il convient de veiller à ce que le volume posologique correct soit prescrit. Les patients présentant des maladies rhumatismales ou dermatologiques doivent être clairement informés que le traitement doit être pris une fois par semaine et non chaque jour. Une utilisation incorrecte du méthotrexate peut entraîner des effets indésirables graves, voire même fatals. L'équipe médicale et les patients doivent recevoir des instructions claires.

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

Le prescripteur doit s'assurer que les patients ont compris que Jylamvo (methotrexate) ne doit être pris qu'une fois par semaine.

Les patients doivent être informés sur l'importance de respecter les prises hebdomadaires uniques.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée pendant le traitement afin de détecter et

d'évaluer dans un laps de temps minimal les signes d'éventuels effets toxiques ou réactions indésirables.

Par conséquent, le méthotrexate doit être administré exclusivement par un médecin ou sous la supervision d'un médecin ayant une connaissance et une expérience suffisantes des traitements par antimétabolites.

Un suivi particulièrement étroit du patient est indiqué à la suite d'une radiothérapie (notamment du bassin), d'une altération fonctionnelle du système hématopoïétique (par exemple, après une radiothérapie ou une chimiothérapie), d'une dégradation de l'état général et chez les personnes âgées et les très jeunes enfants.

En raison du risque de réactions toxiques sévères, voire fatales, les patients doivent être clairement informés par le médecin traitant des risques encourus (y compris des signes et symptômes précoces de toxicité) et des mesures de sécurité recommandées. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avertir immédiatement leur médecin en cas de symptômes de surdosage, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire des symptômes de surdosage (incluant des analyses de laboratoire régulières).

Des doses supérieures à 20 mg (10 ml) par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier une dépression médullaire.

Compte tenu de l'excrétion retardée du méthotrexate chez les patients présentant une insuffisance rénale, ceux-ci doivent être traités avec une prudence toute particulière et uniquement avec de faibles doses de méthotrexate (voir rubrique 4.2).

Le méthotrexate doit être utilisé avec beaucoup de précautions, voire évité, chez les patients présentant une maladie hépatique particulièrement grave, notamment si celle-ci est/a été causée par l'alcool.

Fertilité

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

Téatogénicité – Risque pour la reproduction

Le méthotrexate a des effets téatogènes et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'Homme. Par conséquent, les effets potentiels sur la reproduction, les fausses couches et les malformations congénitales doivent être discutés avec les patientes de sexe féminin en âge de procréer (voir rubrique 4.6).

Pour les indications non oncologiques, l'absence de grossesse doit être confirmée avant utilisation de Jylamvo. Si l'on traite une femme en âge de procréer, celle-ci doit utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt.

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

Examens et mesures de sécurité recommandés

Avant l'instauration du traitement ou lors de la reprise du traitement après une période de repos

Il convient d'effectuer un examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire, un dosage des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de l'albumine sérique, une radiographie du thorax et des tests de la fonction rénale. Si la situation clinique l'indique, la tuberculose et les hépatites B et C doivent être écartées.

Pendant le traitement

Les examens ci-dessous doivent être réalisés une fois par semaine au cours des deux premières semaines, puis toutes les deux semaines pendant le mois suivant. Ensuite, en fonction de la numération leucocytaire et de la stabilité du patient, ceux-ci seront effectués au moins une fois par mois durant les six mois qui suivent et au moins tous les trois mois par la suite.

Une fréquence de suivi accrue doit également être envisagée lorsque la dose est augmentée. Les patients âgés, en particulier, doivent être examinés fréquemment afin de détecter les premiers signes de

toxicité (voir rubrique 4.2).

- Examen de la bouche et de la gorge à la recherche de modifications des muqueuses.
- Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire. La suppression hématopoïétique induite par le méthotrexate peut survenir soudainement et avec des doses apparemment sûres. Toute diminution importante du nombre de leucocytes ou de plaquettes indique que le traitement doit être interrompu immédiatement et qu'un traitement symptomatique approprié doit être administré. Il convient d'encourager les patients à signaler à leur médecin tout signe ou symptôme suggérant une infection. Chez les patients prenant simultanément des médicaments hématotoxiques (par exemple, du léflunomide), la numération sanguine et la numération plaquettaire doivent être étroitement surveillées.
- Tests de la fonction hépatique - Il convient de rester vigilant quant à l'apparition d'une toxicité hépatique. Le traitement ne doit pas être instauré en cas d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique ou les biopsies hépatiques. Si de telles anomalies apparaissent au cours du traitement, celui doit être interrompu. Les anomalies hépatiques devraient se normaliser en deux semaines. Le médecin pourra ensuite décider de reprendre ou non le traitement.
Dosage des enzymes hépatiques sériques Des élévations transitoires des transaminases jusqu'à deux à trois fois le niveau normal sont survenues chez 13 à 20 % des patients. Des anomalies persistantes des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albumine sérique peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère. Dans les indications rhumatologiques, aucun élément ne permet d'étayer l'utilisation de biopsies hépatiques pour surveiller l'hépatotoxicité. Chez les patients atteints de psoriasis, la nécessité d'une biopsie hépatique avant et au cours du traitement est controversée.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si des tests de la fonction hépatique en série ou des analyses du propeptide du collagène de type III sont appropriés pour détecter une hépatotoxicité. Cette évaluation doit faire la distinction entre les patients sans facteurs de risque et ceux qui en présentent, par exemple une consommation excessive d'alcool antérieure, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, un diabète, une obésité et une exposition antérieure notable à des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques ainsi qu'un traitement prolongé par méthotrexate ou une dose cumulée totale de 1,5 g ou plus.

Si l'élévation des enzymes hépatiques persiste, une réduction posologique ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

En raison des effets potentiellement toxiques du méthotrexate sur le foie, d'autres médicaments hépatotoxiques ne doivent être pris durant le traitement par méthotrexate qu'en cas de *nécessité absolue* et la consommation d'alcool doit être évitée ou réduite (voir rubrique 4.5). Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques doit être entreprise chez les patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (par exemple, du léflunomide). Cela doit également être envisagé pendant l'administration concomitante de médicaments hématotoxiques.

Une prudence toute particulière est requise chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant car, dans certains cas, une cirrhose hépatique s'est développée sans élévation des transaminases au cours du traitement par méthotrexate.

- La fonction rénale doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires. Si les taux de créatinine sérique sont augmentés, la dose doit être réduite. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le traitement par méthotrexate ne doit pas être administré (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Le traitement avec des doses modérément élevées ou élevées de méthotrexate ne doit pas être instauré si les valeurs du pH urinaire sont inférieures à 7,0. L'alcalinisation des urines doit être

testée à l'aide d'un contrôle périodique du pH (valeur supérieure ou égale à 6,8) pendant au moins les 24 premières heures suivant l'initiation de méthotrexate.

- Examen des voies respiratoires - Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout symptôme suggérant un trouble pulmonaire et procéder, si nécessaire, à des tests de la fonction pulmonaire. Des symptômes pulmonaires (notamment une toux sèche non productive) ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate peuvent indiquer des lésions potentiellement dangereuses et nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance attentive. Bien que la présentation clinique varie, les patients atteints de maladies induites par le méthotrexate présentent généralement de la fièvre, une toux, des dyspnées ou une hypoxémie. Une radiographie du thorax doit être pratiquée afin d'exclure toute infection. Une pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique, souvent associée à une hyperéosinophilie sanguine, peut se produire, et des décès ont été rapportés. Les patients doivent être informés du risque de pneumopathie et il convient de leur conseiller de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de toux ou de dyspnée persistantes.

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 vascularite et à d'autres comorbidités. Des examens doivent être rapidement envisagés en cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire pulmonaire afin de confirmer le diagnostic.

Le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et un examen immédiat (incluant une radiographie du thorax) doit être réalisé afin d'exclure une infection ou une tumeur. En cas de suspicion d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, un traitement par corticostéroïdes doit être instauré et le traitement par méthotrexate ne doit pas être repris.

Les symptômes pulmonaires nécessitent un diagnostic rapide et l'arrêt du traitement par méthotrexate. Des maladies pulmonaires induites par le méthotrexate, telles qu'une pneumopathie, peuvent survenir de manière aiguë à tout moment du traitement, ne sont pas toujours totalement réversibles et ont déjà été constatées avec toutes les doses (y compris une dose aussi faible que 7,5 mg (3,75 ml)/semaine).

Des infections opportunistes peuvent survenir au cours d'un traitement par méthotrexate, y compris la pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*, qui peut également avoir une issue fatale. Si un patient développe des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.

Une prudence toute particulière est requise chez les patients dont la fonction pulmonaire est altérée.

Une prudence toute particulière est également requise en présence d'infections chroniques latentes (par exemple, herpès zoster, tuberculose, hépatite B ou C) car ces infections peuvent éventuellement être réactivées.

Insuffisance rénale et patients à risque d'insuffisance rénale

Comme le méthotrexate est principalement excrété par voie rénale, une élévation des concentrations sériques pouvant entraîner des effets indésirables sévères peut être attendue en cas d'insuffisance rénale.

Si la fonction rénale est susceptible d'être altérée (par exemple, chez les sujets âgés), un suivi à des intervalles plus courts doit être mis en place. Cela s'applique notamment lorsque des médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui endommagent les reins (par exemple, les AINS) ou qui peuvent éventuellement altérer l'hématopoïèse sont administrés de façon concomitante.

Si des facteurs de risque tels que des troubles de la fonction rénale (y compris une légère insuffisance rénale) sont présents, l'administration concomitante d'AINS est déconseillée. Une déshydratation peut également intensifier la toxicité du méthotrexate.

(Voir le suivi de la fonction rénale)

Systeme immunitaire

En raison de ses effets sur le système immunitaire, le méthotrexate peut altérer la réponse aux vaccinations et affecter les résultats des tests immunologiques. Une vaccination concomitante avec des vaccins vivants doit être évitée.

Lymphomes malins

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant du méthotrexate à faible dose, auquel cas le traitement doit être interrompu. Si le lymphome ne régresse pas spontanément, un traitement cytotoxique doit être instauré.

Épanchements pleuraux ou ascites

Les épanchements pleuraux et ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par méthotrexate (voir rubrique 4.2).

Troubles entraînant une déshydratation tels que des vomissements, une diarrhée ou une stomatite

Les troubles entraînant une déshydratation, tels que des vomissements, une diarrhée ou une stomatite, peuvent accroître la toxicité en raison de la concentration élevée du principe actif. Dans ce cas, le traitement par méthotrexate doit être interrompu jusqu'à disparition des symptômes.

Il est important de détecter toute élévation de la concentration du principe actif dans les 48 heures suivant le début du traitement, sinon une intoxication irréversible au méthotrexate pourrait se produire.

Une diarrhée et une stomatite ulcéreuse peuvent indiquer des manifestations toxiques et nécessitent l'arrêt du traitement, sinon une entérite hémorragique et un décès par perforation intestinale pourraient survenir. En cas d'hématémèse, de selles noires ou de sang dans les selles, le traitement doit être interrompu.

Supplémentation en acide folique

En cas d'intoxication aiguë au méthotrexate, les patients peuvent nécessiter un traitement à l'acide folinique. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique peut réduire l'intoxication au méthotrexate, notamment les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopecie et l'élévation des enzymes hépatiques.

Il est recommandé de contrôler les taux de vitamine B12 avant l'instauration d'une supplémentation en acide folique, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, car la prise d'acide folique peut masquer un déficit en vitamine B12.

Produits vitaminiques

Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Dermatite et érythème solaire

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

Toxicité cutanée

Réactions dermatologiques sévères, parfois fatales, y compris des nécrolyses épidermiques toxiques (syndrome de Lyell) ou le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées après une ou plusieurs doses de méthotrexate.

Encéphalopathie/Leucoencéphalopathie

Des cas d'encéphalopathie et/ou de leucoencéphalopathie ont été signalés chez des patients cancéreux traités par méthotrexate, il n'est donc pas possible d'exclure la survenue de ces pathologies chez les patients traités pour des indications non oncologiques.

Mises en garde concernant les excipients

Ce médicament contient du méthylparahydroxybenzoate de sodium (E219) et du parahydroxybenzoate d'éthyle (E214). Il peut causer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Le risque d'une interaction entre des AINS et le méthotrexate doit être pris en compte chez les patients traités à faibles doses de méthotrexate, notamment en cas d'insuffisance rénale. Si un traitement en association est requis, la numération de formule sanguine et la fonction rénale doivent être surveillées. La prudence est de mise si des AINS et du méthotrexate sont administrés dans les 24 heures. En effet, dans un tel cas, les taux plasmatiques de méthotrexate peuvent augmenter, ce qui peut accroître la toxicité. Des études chez l'animal ont montré que les AINS, y compris l'acide salicylique, réduisaient la sécrétion tubulaire du méthotrexate et augmentaient ses effets toxiques en conséquence. Cependant, lors des études cliniques, lorsque des AINS et de l'acide salicylique étaient administrés de manière adjuvante à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucune augmentation des effets indésirables n'était observée. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par ces médicaments peut se poursuivre lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose mais uniquement sous étroite surveillance médicale.

Les patients qui prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine et les rétinoïdes) au cours d'un traitement par méthotrexate doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter une éventuelle augmentation de l'hépatotoxicité. La consommation d'alcool doit être évitée au cours du traitement par méthotrexate (voir rubrique 4.4). La consommation régulière d'alcool et l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques augmentent la probabilité d'effets indésirables hépatotoxiques du méthotrexate. L'administration d'autres médicaments hématotoxiques (par exemple, le métamizole) accroît la probabilité d'effets indésirables hématotoxiques sévères au méthotrexate.

Les interactions pharmacocinétiques entre le méthotrexate, les anticonvulsivants (réduction des concentrations sériques de méthotrexate) et 5-fluorouracile (augmentation de la demi-vie du 5-fluorouracile) devront être surveillées.

Les salicylés, la phénylbutazone, la diphénylhydantoïne (= phénytoïne), les barbituriques, les tranquillisants, les contraceptifs oraux, les tétracyclines, les dérivés de l'amidopyrine, les sulfamides, les diurétiques thiazidiques, les hypoglycémisants oraux, la doxorubicine et l'acide para-aminobenzoïque déplacent le méthotrexate de sa liaison avec l'albumine sérique et augmentent dès lors sa biodisponibilité et donc sa toxicité (augmentation indirecte de la dose).

Le probénécide et les acides organiques faibles peuvent également diminuer la sécrétion tubulaire du méthotrexate et, par conséquent, induire une augmentation indirecte de la dose.

Les antibiotiques tels que la pénicilline, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, dans certains cas, diminuer la clairance rénale du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate ainsi qu'une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

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

En cas de traitement (préalable) par des médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse (par exemple, les sulfamides, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, le chloramphénicol, la pyriméthamine), la possibilité de troubles hématopoïétiques importants doit être prise en compte.

L'administration concomitante de médicaments qui peuvent causer un déficit en acide folique (par

exemple, les sulfamides, le triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut accroître la toxicité du méthotrexate. Par conséquent, la prudence est recommandée chez les patients qui présentent un déficit en acide folique préexistant.

À l'inverse, l'administration concomitante de médicaments contenant de l'acide folinique ou de préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peut altérer l'efficacité du méthotrexate.

L'association du méthotrexate et de la sulfasalazine peut accroître l'effet du méthotrexate car la sulfasalazine entraîne l'inhibition de la synthèse d'acide folique. Cela peut augmenter les risques d'effets indésirables, même si, dans plusieurs études, ceux-ci n'ont été observés que chez certains patients.

La ciclosporine peut potentialiser la toxicité et l'efficacité du méthotrexate. Il existe un risque d'immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération lorsque l'association est utilisée.

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole ou le pantoprazole, peut provoquer des interactions: l'administration concomitante de méthotrexate et d'oméprazole retarde l'élimination rénale du méthotrexate. Dans un cas, alors que le méthotrexate avait été associé au pantoprazole, l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate avait été inhibée et une myalgie et des frissons étaient survenus.

L'application de procarbazine pendant un traitement à fortes doses de méthotrexate augmente le risque d'altération de la fonction rénale.

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 par l'interaction potentielle entre le méthotrexate et les méthylxanthines au niveau des récepteurs de l'adénosine.

Le traitement par l'association de méthotrexate et de léflunomide est susceptible d'accroître le risque de pancytopenie.

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

La cholestyramine peut augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate en interférant avec la circulation entérohépatique.

La possibilité d'un ralentissement de la clairance du méthotrexate doit être envisagée en cas d'association avec d'autres médicaments cytostatiques.

La radiothérapie pendant l'utilisation de méthotrexate peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou des os.

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline. Par conséquent, lors d'un traitement concomitant avec du méthotrexate, les concentrations de théophylline sérique doivent être surveillées.

L'administration combinée de mercaptopurine et de méthotrexate peut accroître la biodisponibilité de la mercaptopurine, peut-être en raison de l'inhibition du métabolisme de la mercaptopurine.

Compte tenu 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 évaluer la réaction immunitaire). Lors d'un traitement par méthotrexate, une vaccination concomitante avec des vaccins vivants doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par méthotrexate et doivent 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 fonction des besoins (par exemple suite à un intervalle sans méthode contraceptive). Les patientes de sexe féminin en âge de procréer doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

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 les études chez l'animal, de sorte que le risque d'effets génotoxiques sur le sperme ne peut pas être totalement exclu. Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations ou de fausse couche après exposition du père à de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg [15 ml]/semaine). À plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer les risques de malformations ou de fausse couche après exposition du père.

Par mesure de précaution, il est conseillé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs ou à leur partenaire féminine 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 doivent s'abstenir de 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 des indications non oncologiques (voir rubrique 4.3). En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement par le méthotrexate et jusqu'à six mois après l'arrêt de celui-ci, une information médicale sur les risques d'effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit être fournie. Des échographies devront également être effectuées afin de confirmer le développement normal du fœtus. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, notamment au cours du premier trimestre (voir rubrique 5.3). Le méthotrexate s'est avéré tératogène chez l'Homme; des cas de mort fœtale, des fausses couches et/ou des anomalies congénitales ont été rapportés (par ex. crâniofaciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités).

Le méthotrexate est un puissant tératogène chez l'être humain et engendre un risque accru 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 [15 ml]/semaine), à comparer à une fréquence de 22,5% chez des patientes atteintes des mêmes pathologies traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.
- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6% des naissances vivantes chez des femmes exposées à un traitement par de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg [15 ml]/semaine), à comparer à une fréquence d'environ 4% des naissances vivantes chez des patientes atteintes des mêmes pathologies traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.

Les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer les risques de malformations ou d'avortement spontané après exposition au méthotrexate à des doses supérieures à 30 mg [15 ml]/semaine pendant la

grossesse, mais on doit s'attendre à des taux plus élevés d'avortement spontané et de malformations congénitales

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

Lorsqu'il est utilisé pour des indications oncologiques, le méthotrexate ne doit pas être administré pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre de grossesse. Le bénéfice du traitement doit être évalué dans chaque cas individuel au regard du risque éventuel pour le fœtus. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant un traitement par méthotrexate, il conviendra de l'informer du risque possible pour le fœtus.

Allaitement

Comme le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut s'avérer toxique pour le nourrisson, le traitement est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Si son administration pendant l'allaitement est indispensable, l'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut entraîner une diminution de la fertilité. Chez l'être humain, il a été décrit que le méthotrexate induit de l'oligospermie, des troubles du cycle menstruel et de l'aménorrhée. Ces effets semblent dans la plupart des cas être réversibles après l'arrêt du traitement. Pour les indications oncologiques, il est recommandé aux femmes qui envisagent une grossesse de consulter si possible un centre de conseil génétique avant l'instauration du traitement, et les hommes doivent être conseillés sur la possibilité de conservation du sperme avant le début du traitement car le méthotrexate peut être génotoxique à plus fortes doses (voir rubrique 4.4).

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

Le méthotrexate a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines étant donné que des symptômes nerveux centraux tels qu'une fatigue, des étourdissements ou une somnolence peuvent survenir pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En général, l'incidence et la sévérité des effets indésirables sont considérées comme étant dose-dépendants.

Dans les indications oncologiques, la myélosuppression et la mucite constituent les principaux effets toxiques dose-limitants du méthotrexate. La sévérité de ces réactions dépend de la dose, du mode et de la durée de traitement par le méthotrexate. La mucite apparaît généralement 3 à 7 jours après l'administration du méthotrexate, la leucopénie et la thrombocytopénie suivent quelques jours plus tard. Chez les patients présentant des mécanismes d'élimination altérés, la myélosuppression et la mucite sont généralement réversibles au bout de 14 à 28 jours.

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

Les effets indésirables liés au méthotrexate les plus fréquemment observés (très fréquents) incluent les troubles gastro-intestinaux (par exemple, stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (par exemple, élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline). Les autres effets indésirables survenant fréquemment (fréquents) sont les suivants: leucopénie, anémie, thrombopénie, maux de tête, fatigue, somnolence, pneumonie, alvéolite/pneumopathie interstitielle souvent associée à une hyperéosinophilie, ulcères buccaux, diarrhée, exanthème, érythème et prurit.

La survenue et la sévérité de ces effets indésirables dépendent de la posologie et de la fréquence d'administration du méthotrexate. Des effets indésirables peuvent cependant apparaître, même avec de faibles doses, il est donc impératif que le médecin traitant surveille étroitement les patients (voir rubrique 4.4).

La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés tôt. Si de tels effets indésirables surviennent, il convient de réduire la dose ou d'interrompre le traitement et de prendre des mesures appropriées (voir rubrique 4.9). Le traitement par méthotrexate doit uniquement être repris avec beaucoup de prudence, après avoir soigneusement évalué la nécessité du traitement et en faisant preuve d'une vigilance accrue afin de détecter une éventuelle récurrence de la toxicité.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences dans le tableau sont définies selon la convention MedDRA:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Très rare ($< 1/10,000$)

Fréquence inconnue (fréquence impossible à estimer sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	-	Infections	Infections opportunistes (parfois fatales)	Herpes zoster	Septicémie Infections induites par le cytomégalovirus	Nocardiose, histoplasmose et cryptococcose, herpès simplex disséminé
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	-	-	Lymphome ¹	-	-	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	Leucopénie, thrombocytopénie, anémie	Pancytopenie, agranulocytose, troubles hématopoïétiques	Anémie mégalo-blastique	Dépression médullaire (accès sévères), anémie aplasique, syndrome lymphoprolifératif ² , hyperéosinophilie, neutropénie, lymphadénopathie	Hémorragies
Affections du système immunitaire	-	-	Réactions allergiques, choc anaphylactique, fièvre, frissons	-	Immunodépression, vasculite allergique (symptôme de toxicité sévère), Hypogammaglobulinémie	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	-	Diabète	-	-	-
Affections psychiatriques	-	-	Dépression	Sauts d'humeur	Insomnie	-
Affections du système nerveux	-	Maux de tête Fatigue, Somnolence	Convulsions, Vertige, Confusion	Hémi-parésie, Parésie	Œdème cérébral, Méningite aseptique aiguë avec méningisme (paralysie,	Encéphalopathie/ Leucoencéphalopathie

					vomissements), Léthargie, Dysfonctionnement cognitif discret transitoire, Psychoses, Aphasie, Douleurs, Asthénie musculaire ou paresthésie des extrémités, Altérations du goût (goût métallique), Irritation, Dysarthrie, Sensations inhabituelles au niveau du crâne, acouphène	
Affections oculaires	-	-	-	Troubles visuels graves	Rétinopathie, Conjonctivite	-
Affections cardiaques	-	-	-	Péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique	-	-
Affections vasculaires	-	-	-	Réactions thrombo- emboliques (y compris les thromboses artérielles et cérébrales, thrombophlébite, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, embolie pulmonaire), Hypotension	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Alvéolite interstitielle/pneum- onie (potentiellement fatale)	Fibrose pulmonaire	Paralysie respiratoire, réactions ressemblant à l'asthme bronchique telles que toux, dyspnées et modifications pathologiques dans les tests de la fonction pulmonaire, Pharyngite	Pneumonie à Pneumocystis jiroveci et autres infections pulmonaires, Bronchopneumopathie obstructive chronique, Épanchement pleural	Hémorragie alvéolaire pulmonai- re ³
Affections gastro- intestinales	Perte d'appétit, nausées, vomissement s, douleurs abdominales, inflammation et ulcération de la muqueuse bucco- pharyngée,	Diarrhée	Ulcération et saignement du tractus gastro- intestinal	Pancréatite, Entérite, Malabsorption, Méléna, Gingivite	Mégacôlon toxique, Hématémèse	-

	Stomatite, dyspepsie					
Affections hépatobiliaires	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT [GPT], ASAT [GOT], phosphatase alcaline et bilirubine)	-	Stéatose, fibrose et cirrhose hépatiques, Diminution de l'albumine sérique	Hépatite aiguë et hépatotoxicité	Dégénérescence hépatique aiguë, insuffisance hépatique, Réactivation d'une hépatite chronique,	Hépatite et insuffisance hépatique ⁴
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	Érythème, exanthème, Prurit	Manifestations toxiques graves: vascularite, éruptions cutanées herpétiformes, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), augmentation des nodules rhumatismaux, érosions douloureuses des plaques psoriasiques, photosensibilité, augmentation de la pigmentation cutanée, perte de cheveux, mauvaise cicatrisation, urticaire	Modifications pigmentaires accrues au niveau des ongles, onycholyse, acné pétéchies, ecchymoses, érythème polymorphe, des éruptions cutanées érythémateuses, Lésions de psoriasis qui peuvent s'aggraver avec un traitement par UV concomitant, dermatite radio-induite et érythème solaire qui peuvent être «réactivés»	panaris aiguë, furonculose, télangiectasie, hidrosadénite	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques	-	-	Ostéoporose, arthralgie, Myalgie,	Fracture de stress	-	Ostéonécrose de la mâchoire (secondaire à des syndromes lymphoprolifératifs)
Affections du rein et des voies urinaires	-	-	Néphropathie Inflammation et ulcération de la vessie (éventuellement avec hématurie), dysurie	Insuffisance rénale, oligurie, anurie, azotémie	Protéinurie	-
Affections des organes de reproduction et du sein	-	-	Inflammation et ulcération vaginales	Oligospermie, dysfonctionnement menstruel	Infertilité, perte de libido, impuissance, écoulement vaginal, gynécomastie	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	-	-	-	Fièvre	-

¹ peut être réversible - voir rubrique 4.4

² lymphome/syndromes lymphoprolifératifs : des cas isolés de lymphome et d'autres syndromes lymphoprolifératifs ont été rapportés et se sont atténués dans un certain nombre de cas après arrêt du traitement par le méthotrexate.

³ effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé pour des indications rhumatologiques ou apparentées

⁴ voir remarques sur la biopsie du foie à la rubrique 4.4

Population pédiatrique

Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent soient les mêmes que chez l'adulte.

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage

Les symptômes résultant d'un surdosage par voie orale affectent essentiellement les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal.

Les symptômes sont notamment leucopénie, thrombocytopénie, anémie, pancytopenie, neutropénie, dépression médullaire, mucite, stomatite, ulcérations buccales, nausées, vomissements, ulcérations gastro-intestinales et hémorragies gastro-intestinales.

Des cas de surdosage ont été signalés, parfois fatals, dus à une prise quotidienne erronée (au lieu d'une prise hebdomadaire) de méthotrexate oral. Dans ces cas, les symptômes qui ont été fréquemment rapportés étaient les réactions hématologiques et gastro-intestinales.

Des décès par septicémie, choc septique, insuffisance rénale et anémie aplasique ont été rapportés

Prise en charge thérapeutique du surdosage

Le folinate de calcium est l'antidote spécifique pour neutraliser les effets toxiques du méthotrexate. En cas de surdosage accidentel, une dose de folinate de calcium égale ou supérieure à la dose toxique de méthotrexate reçue par le patient doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire dans un délai d'une heure et l'administration doit se poursuivre jusqu'à ce que la concentration sérique de méthotrexate soit inférieure à 10^{-7} mol/l.

En cas de surdosage massif, une hydratation et une alcalinisation des urines peuvent être nécessaires pour empêcher 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 accélérer l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a été observée lors d'hémodialyse aiguë intermittente à l'aide d'un dialyseur à haut débit.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, antimétabolites, analogues de l'acide folique, code ATC : L01BA01

Mécanisme d'action

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui, en tant qu'antimétabolite, appartient à la classe des principes actifs cytotoxiques. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe ainsi la synthèse de l'ADN.

Il n'a pas encore été clairement déterminé si l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde est due à un effet anti-inflammatoire ou immunosuppresseur et dans quelle mesure l'augmentation induite par le

méthotrexate de la concentration extracellulaire d'adénosine au niveau des sites inflammatoires contribue à ces effets.

Les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané et les muqueuses sont généralement plus sensibles à l'effet du méthotrexate. Comme la prolifération cellulaire est généralement plus importante dans les tumeurs malignes que dans les tissus normaux, l'effet du méthotrexate est maintenu sur la tumeur maligne sans causer cependant de dommages irréversibles aux tissus sains.

Dans le cas du psoriasis, la prolifération cellulaire de l'épithélium est nettement supérieure par rapport à la peau normale. Cette différence de taux de prolifération cellulaire constitue le point de départ de l'utilisation du méthotrexate dans les cas de psoriasis grave, généralisé, résistant aux traitements et dans les cas de rhumatisme psoriasique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le méthotrexate est absorbé au départ du tractus gastro-intestinal. Lorsqu'il est administré à faibles doses (7,5 mg/m² à 80 mg/m² de surface corporelle), le méthotrexate a une biodisponibilité moyenne d'environ 70 %, mais des variations inter- et intra-individuelles considérables sont possibles (25 à 100 %). Les concentrations sériques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures.

Des données provenant d'un essai randomisé chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (âgés de 2,8 à 15,1 ans) indiquaient une plus grande biodisponibilité orale du méthotrexate à jeun. Chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique, l'aire sous la courbe (ASC) de concentration plasmatique en fonction du temps normalisée à la dose de méthotrexate augmentait avec l'âge des enfants et était inférieure à celle déterminée chez les adultes. L'ASC normalisée à la dose du métabolite 7-hydroxyméthotrexate n'était pas liée à l'âge.

Distribution

Environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines sériques. Après la distribution, il s'accumule principalement dans le foie, les reins et la rate, sous forme de polyglutamates qui peuvent être retenus pendant des semaines ou des mois.

La demi-vie terminale moyenne est de 6 à 7 heures mais présente des variations importantes (3 à 17 heures). La demi-vie peut se trouver prolongée jusqu'à 4 fois sa durée normale chez les patients qui présentent un espace supplémentaire (épanchement pleural, ascite).

Biotransformation

Environ 10 % de la quantité de méthotrexate administrée est métabolisé au niveau du foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate.

Élimination

L'excrétion se produit principalement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion active au niveau des tubules proximaux des reins.

Environ 5 à 20 % du méthotrexate et 1 à 5 % du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par la bile. Une circulation entérohépatique importante est constatée.

L'élimination chez les patients présentant une insuffisance rénale est fortement retardée. Il n'a pas encore été établi que la présence d'une insuffisance hépatique puisse modifier l'élimination du méthotrexate.

Le méthotrexate traverse la barrière placentaire chez le rat et le singe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique réalisées chez la souris, le rat et le chien ont révélé des effets toxiques sous la forme de lésions gastro-intestinales, d'une myéлоdépression et d'une hépatotoxicité.

Potentiel mutagène et cancérogène

Des études à long terme chez le rat, la souris et le hamster n'ont pas mis en évidence un éventuel potentiel cancérogène du méthotrexate. Le méthotrexate induit des mutations génétiques et chromosomiques *in vitro* et *in vivo*. Un effet mutagène est suspecté chez l'Homme.

Toxicité sur la reproduction

Des effets tératogènes ont été identifiés pour quatre espèces (rat, souris, lapin, chat). Chez le singe rhésus, aucune malformation comparable à celles observées chez l'Homme n'est survenue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol 400
Glycérol
Arôme orange
Sucralose
Parahydroxybenzoate d'éthyle (E214)
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)
Acide citrique monohydraté
Citrates trisodiques
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

20 mois

Après la première ouverture

3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température inférieure à 25 °C.

À conserver dans le flacon hermétiquement fermé (voir rubrique 6.6).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 75 ml en verre de couleur ambre de type III, muni d'un bouchon inviolable et avec sécurité enfant (en polypropylène avec revêtement de polyéthylène expansé), contenant 60 ml de solution buvable.

Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur en PEBD pour le flacon, une seringue pour administration orale en polypropylène blanc de 10 ml (avec des graduations principales pour chaque ml et des subdivisions par sections de 0,25 ml).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions de manipulation

Toute personne manipulant du méthotrexate doit se laver les mains avant et après l'administration d'une dose. Pour réduire le risque d'exposition, les parents et les personnes soignantes doivent porter des gants à usage unique pour manipuler le méthotrexate.

Tout contact avec la peau ou une muqueuse doit être évité. Si le méthotrexate entre en contact avec la peau ou une muqueuse, la zone concernée doit être lavée immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

Tout produit renversé doit être essuyé immédiatement.

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

Il convient de recommander aux parents, aux personnes soignantes et aux patients de conserver le méthotrexate hors de la portée des enfants, de préférence dans un placard fermé à clé.

Une ingestion accidentelle peut être mortelle chez les enfants.

Conserver le flacon hermétiquement fermé pour protéger l'intégrité du produit et minimiser le risque de renversement accidentel.

Les précautions d'usage doivent être appliquées lors de la manipulation de cytostatiques.

Mode d'emploi de la seringue fournie dans la boîte

1. Mettre des gants à usage unique avant de manipuler le méthotrexate.
2. Agiter le flacon.
3. Retirer le bouchon de sécurité du flacon et pousser l'adaptateur fermement dans le haut du flacon.
4. Pousser l'extrémité de la seringue de dosage à travers le trou de l'adaptateur.
5. Retourner le flacon.
6. Tirer le piston de la seringue **LENTEMENT** vers le bas, de façon à ce que le médicament soit aspiré du flacon dans la seringue jusqu'à ce que la partie LA PLUS LARGE du piston de la seringue blanche soit alignée avec la marque noire correspondant à la dose requise. NE PAS mesurer à l'embout étroit de la seringue. Si des bulles d'air sont présentes dans la seringue, recommencer jusqu'à ce que les bulles soient éliminées.
7. Remettre le flacon à l'endroit et retirer avec précaution la seringue de l'adaptateur, en tenant la seringue par le corps et non par le piston.
8. Vérifier que la dose dans la seringue est correcte.
9. S'assurer que le patient est assis ou debout avant d'administrer le médicament.
10. Placer doucement l'embout de la seringue dans la bouche du patient et le diriger vers la face interne de la joue.
11. Pousser lentement et doucement le piston pour expulser le médicament vers l'intérieur de la joue. **NE PAS** pousser trop fort sur le piston et ne pas expulser le médicament dans le fond de la bouche ou de la gorge car cela peut provoquer un étouffement. Le piston doit être tiré doucement vers l'arrière jusqu'à ce qu'il retrouve sa position initiale et qu'un déclic se fasse entendre.
12. Retirer la seringue de la bouche du patient.
13. Demander au patient d'avaler la dose de médicament, puis de boire un peu d'eau, afin de s'assurer qu'il ne reste pas de médicament dans la bouche.
14. Replacer le bouchon sur le flacon en laissant l'adaptateur en place. S'assurer que le flacon est hermétiquement fermé.
15. Laver la seringue immédiatement après utilisation à l'eau chaude savonneuse et bien la rincer. La seringue doit être maintenue sous l'eau et le piston doit être poussé et tiré plusieurs fois jusqu'à ce que toute trace du médicament ait été éliminée de l'intérieur de la seringue, y compris au niveau de l'embout. Le piston et le corps doivent ensuite être séparés et soigneusement lavés à l'eau chaude savonneuse. Ils doivent ensuite être rincés abondamment à l'eau FROIDE, puis secoués pour éliminer l'excès d'eau et finalement essuyés à l'aide d'une serviette en papier propre. Le piston et le corps doivent être stockés dans un récipient propre et sec avec le

médicament et réassemblés avant la prochaine utilisation. Toutes les parties de la seringue doivent être complètement sèches avant d'être utilisées pour la prochaine dose.

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

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

Therakind (Europe) Limited
3 Inn's Quay
Dublin 7
D07 PW4F
Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1172/001

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

Date de première autorisation : 29 mars 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu>)

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Quay Pharmaceuticals Limited
Quay House, 28 Parkway
Deeside Industrial Park, Flintshire, CH5 2NS
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Jylamvo dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit convenir du contenu et du format des supports didactiques, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect de ce programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le TAMM doit s'assurer que dans chaque État Membre où Jylamvo est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire et de distribuer Jylamvo ont accès aux documents didactiques suivants:

- le résumé des caractéristiques du produit,
- la notice destinée au patient,
- le guide à l'intention des professionnels de santé.

Le **guide à l'intention des professionnels de santé** doit contenir les éléments essentiels suivants:

- Remarques sur l'importance de signaler les effets indésirables
- Une déclaration sur la responsabilité qui incombe au médecin prescripteur de déterminer quels sont les patients qui peuvent s'auto-administrer Jylamvo ou le recevoir à domicile. Pour chaque prescription, les professionnels de santé doivent informer le patient et/ou la personne soignante de la façon de mesurer la dose prescrite.
- Description détaillée concernant le dosage de la solution et les volumes de dose pour aider à clarifier la dose appropriée de la solution buvable.
- Informations sur le traitement par Jylamvo, administration et posologie. Les médecins doivent toujours prescrire la dose en mg avec l'équivalence en ml en fonction de l'âge réel du patient.
- Surdosage fatal éventuel dû à des erreurs médicamenteuses (EM)
- Causes des EM, fréquence, sévérité et conséquences
- Rappel visant à conseiller les patients sur l'administration quotidienne par inadvertance plutôt qu'hebdomadaire, par exemple pour les indications non malignes.
- Recommandation visant à surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de surdosage (qui affectent essentiellement les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal)
- Prise en charge du surdosage (notamment l'utilisation de folinate de calcium et l'interruption du traitement).

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jylamvo 2 mg/ml solution buvable
méthotrexate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 2 mg de méthotrexate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E214 et E219.
Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

Flacon de 60 ml
Adaptateur pour le flacon
Seringue de dosage de 10 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Prendre le médicament selon la prescription de votre médecin en utilisant la seringue de dosage fournie.
Agiter avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.
Lorsqu'il est indiqué pour traiter l'arthrite ou le psoriasis, ce médicament est pris une fois par semaine.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique: manipuler avec précaution

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

Éliminer 3 mois après la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 25 °C.
Conserver le flacon hermétiquement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

Therakind (Europe) Limited
3 Inn's Quay
Dublin 7
D07 PW4F
Irlande

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

EU/1/17/1172/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

-

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jylamvo 2 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jylamvo 2 mg/ml solution buvable
méthotrexate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 2 mg de méthotrexate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E214 et E219.
Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

60 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Prendre le médicament selon la prescription de votre médecin en utilisant la seringue de dosage fournie.
Agiter avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.
Lorsqu'il est indiqué pour traiter l'arthrite ou le psoriasis, ce médicament est pris une fois par semaine.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:
Après la première ouverture, le médicament doit être conservé au maximum 3 mois.
Date d'ouverture:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 25 °C.
Conserver le flacon hermétiquement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

Therakind (Europe) Limited

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

EU/1/17/1172/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

-

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Jylamvo 2 mg/ml solution buvable méthotrexate

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Jylamvo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jylamvo
3. Comment prendre Jylamvo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Jylamvo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Jylamvo et dans quel cas est-il utilisé-

Jylamvo est un médicament qui:

- inhibe la croissance de certaines cellules qui se multiplient rapidement dans le corps (médicament anticancéreux);
- réduit les réactions indésirables provoquées par les mécanismes de défense de l'organisme (agent immunosuppresseur);
- a un effet anti-inflammatoire.

Jylamvo est utilisé chez les patients présentant:

- les maladies rhumatismales et dermatologiques suivantes:
 - polyarthrite rhumatoïde (PR) active chez les adultes,
 - formes polyarticulaires (lorsque cinq articulations ou plus sont affectées) d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) active et sévère chez les adolescents et les enfants âgés de 3 ans ou plus en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
 - psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, le traitement par des psoralènes et des ultraviolets A (PUVA) et les rétinoïdes, ainsi que dans les cas de psoriasis sévère qui affecte également les articulations (rhumatisme psoriasique) chez les patients adultes
- leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 3 ans ou plus.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jylamvo

Ne prenez jamais Jylamvo

- si vous êtes allergique au méthotrexate ou à l'un des autres composants contenus dans ce

- médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous êtes atteint d'une insuffisance rénale sévère (ou que votre médecin considère comme étant sévère);
- si vous êtes atteint d'une insuffisance hépatique;
- si vous présentez des anomalies sanguines, telles qu'une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une anémie importante;
- si votre consommation d'alcool est excessive;
- si votre système immunitaire est affaibli;
- si vous présentez une infection grave telle que la tuberculose ou le VIH;
- si vous présentez des ulcères à l'estomac ou aux intestins;
- si vous présentez une inflammation de la muqueuse buccale ou des ulcérations de la bouche;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir la rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité»);
- si vous avez récemment été vacciné ou si vous devez être vacciné avec un vaccin vivant.

Avertissements et précautions

Avertissement important concernant la dose de Jylamvo (méthotrexate) :

Cette solution buvable contient 2 mg de méthotrexate dans 1 ml de solution et la graduation de la seringue de dosage est en ml et non en mg.

Prenez Jylamvo **uniquement une fois par semaine** pour le traitement des maladies rhumatismales ou dermatologiques (PR, AJI et psoriasis ou rhumatisme psoriasique).

La prise de trop de méthotrexate peut avoir une issue fatale.

Veuillez lire très attentivement la rubrique 3 de cette notice.

Si vous avez des questions, veuillez-vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Jylamvo:

- si vous êtes diabétique et êtes traité par l'insuline; si vous présentez des infections chroniques inactives (par exemple, tuberculose, hépatite B ou C, zona [herpès zoster]) car elles peuvent réapparaître;
- si vous avez déjà été atteint d'une maladie hépatique ou rénale;
- si vous avez des problèmes pulmonaires;
- si vous présentez une surcharge pondérale importante;
- si vous présentez une accumulation anormale de liquide dans l'abdomen (ascite) ou autour des poumons (épanchements pleuraux);
- si vous êtes déshydraté ou si vous souffrez d'affections entraînant une déshydratation (vomissements, diarrhée, constipation, inflammation de la muqueuse de la bouche).

Si vous avez présenté des problèmes de peau après une radiothérapie (dermatite induite par les radiations) ou après un coup de soleil, ces réactions peuvent réapparaître suite au traitement par méthotrexate (réaction de rappel).

Un gonflement des ganglions lymphatiques (lymphome) peut survenir chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate. Si cela est le cas, le traitement doit être arrêté.

Des saignements aigus au niveau des poumons chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes ont été rapportés lors de traitements par méthotrexate. Si vous présentez des symptômes tels qu'expectorations (crachats) ou toux accompagnées de sang, contactez immédiatement votre médecin.

La diarrhée peut être un effet indésirable éventuel de Jylamvo et nécessite un arrêt du traitement. Si vous souffrez de diarrhée, veuillez consulter votre médecin.

Certains troubles du cerveau (encéphalopathie/leucoencéphalopathie) ont été rapportés chez des patients cancéreux recevant du méthotrexate. Ces effets indésirables ne peuvent être exclus lorsque le

méthotrexate est utilisé pour traiter d'autres maladies.

Les altérations cutanées dues au psoriasis peuvent s'aggraver pendant le traitement au méthotrexate si vous êtes exposé à des UV.

Le méthotrexate affecte temporairement la production de sperme et d'ovocytes. Le méthotrexate peut provoquer des fausses couches et de graves anomalies congénitales. Vous et votre compagnon/compagne devez éviter d'avoir un bébé si vous prenez du méthotrexate pendant cette période et pendant au moins 6 mois après la fin de votre traitement au méthotrexate. Voir également la rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité».

Examens de suivi recommandés et précautions

Des effets indésirables sévères peuvent se produire y compris lorsque le méthotrexate est utilisé à faibles doses. Votre médecin doit effectuer des examens et des analyses de laboratoire afin de détecter ces effets le plus tôt possible.

Avant le début du traitement

Votre médecin doit effectuer des analyses de sang avant le début du traitement pour contrôler le travail de vos reins et de votre foie. Il se peut également que vous deviez passer une radiographie du thorax. D'autres tests seront éventuellement réalisés avant et après le traitement. Ne manquez pas vos rendez-vous pour les analyses de sang.

Si les résultats d'un test sont anormaux, le traitement ne sera pas repris tant que les valeurs ne se sont pas normalisées.

Enfants, adolescents et personnes âgées

Les enfants, les adolescents et les personnes âgées sous traitement par méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite afin d'identifier rapidement les effets indésirables importants.

Ce médicament n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 3 ans en raison d'un manque de données disponibles pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Jylamvo

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ainsi que des produits médicinaux à base de plantes ou naturels.

N'oubliez pas d'informer votre médecin que vous suivez un traitement par Jylamvo, si un autre médicament vous est prescrit pendant cette période.

Il est particulièrement important de prévenir votre médecin si vous utilisez les médicaments suivants:

- d'autres traitements contre la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis tels que le léflunomide, l'azathioprine (qui sont également utilisés pour prévenir le rejet de greffe après une transplantation d'organe), la sulfasalazine (également utilisée contre la colite ulcéreuse);
- de la ciclosporine (immunosuppresseur);
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des salicylés (médicaments utilisés contre la douleur et/ou l'inflammation tels que l'acide acétylsalicylique, le diclofénac et l'ibuprofène ou le pyrazole);
- des vaccins vivants;
- des diurétiques, qui réduisent la rétention de liquide;
- des médicaments qui réduisent les taux de glucose dans le sang, tels que la metformine;
- des rétinoïdes (pour le traitement du psoriasis ou d'autres maladies dermatologiques);
- des médicaments antiépileptiques (prévention de crises);
- des barbituriques (médicaments pour dormir);
- des sédatifs;
- des contraceptifs oraux;
- du probénécide (utilisé pour le traitement de la goutte);

- des antibiotiques;
- de la pyriméthamine (utilisée pour prévenir et traiter la malaria);
- des préparations vitaminiques qui contiennent de l'acide folique;
- des inhibiteurs de la pompe à protons (utilisés pour traiter les brûlures d'estomac, les ulcères et d'autres maux d'estomacs);
- de la théophylline (utilisée pour les problèmes respiratoires);
- de la mercaptopurine (utilisée pour traiter certains types de leucémie);
- des traitements anticancéreux (tels que la doxorubicine et la procarbazine pendant un traitement à forte dose de méthotrexate).

Jylamvo avec des aliments, des boissons et de l'alcool

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture. Lorsque vous avez pris votre dose, buvez un peu d'eau et avalez-la pour vous assurer que vous avez pris la dose complète et qu'il ne reste pas de méthotrexate dans votre bouche. Vous ne devez pas boire d'alcool pendant le traitement par Jylamvo et vous devez éviter une consommation excessive de café, de boissons contenant de la caféine et de thé noir. Veillez à boire beaucoup de liquides pendant le traitement par Jylamvo parce qu'une déshydratation (diminution de la quantité d'eau présente dans l'organisme) peut augmenter les effets indésirables du méthotrexate.

Grossesse

N'utilisez pas Jylamvo pendant la grossesse, sauf si votre médecin vous l'a prescrit pour un traitement oncologique. Le méthotrexate peut provoquer des anomalies congénitales, avoir des effets nocifs sur le fœtus ou provoquer une fausse couche. Il est associé à des malformations du crâne, de la face, du cœur et des vaisseaux sanguins, du cerveau et des membres. Il est, dès lors, extrêmement important de ne pas l'administrer aux patientes enceintes ou à celles qui envisagent une grossesse, à moins qu'il ne soit utilisé dans un traitement oncologique.

Pour des indications non oncologiques, chez les femmes en âge de procréer, toute possibilité de grossesse doit être exclue, par exemple, en réalisant un test de grossesse avant de commencer le traitement.

N'utilisez pas Jylamvo si vous essayez d'être enceinte. Vous devez éviter d'être enceinte pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace sur l'ensemble de cette période (voir également la rubrique «Mises en garde et précautions»).

Si vous êtes enceinte pendant le traitement ou suspectez une grossesse, consultez votre médecin dès que possible. Si vous devenez enceinte pendant le traitement, vous devez recevoir un avis médical concernant le risque d'effets nocifs sur l'enfant du fait du traitement.

Si vous souhaitez être enceinte, vous devez consulter votre médecin, qui pourra vous diriger vers un spécialiste pour des conseils avant le début prévu du traitement.

Allaitement

N'allaites pas pendant le traitement car le méthotrexate passe dans le lait maternel. Si votre médecin considère qu'un traitement au méthotrexate est absolument nécessaire, vous devez arrêter d'allaiter.

Fertilité masculine

Les données disponibles n'indiquent pas un risque accru de malformations ou de fausse couche si le père prend du méthotrexate à des doses inférieures à 30 mg (15 ml)/semaine. Il n'est néanmoins pas possible d'exclure toute possibilité d'un risque et on ne dispose pas d'informations pour de plus fortes doses de méthotrexate. Le méthotrexate peut avoir un effet génotoxique. Cela signifie que le médicament peut provoquer des mutations génétiques. Le méthotrexate peut affecter la production de spermatozoïdes, ce qui est associé à la possibilité d'anomalies congénitales.

Vous devez éviter de concevoir un enfant ou de donner du sperme pendant votre traitement par méthotrexate et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Le traitement au méthotrexate aux

plus fortes doses habituellement utilisées pour le traitement du cancer peut entraîner une infertilité et des mutations génétiques, il est donc conseillé aux patients de sexe masculin traités par des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg (15 ml)/semaine d'envisager la possibilité de faire conserver leur sperme avant le début du traitement (voir également la rubrique «Mises en garde et précautions»).

Conduite de véhicules et utilisation de machines



Attention: Ce médicament peut affecter votre capacité à réagir et votre aptitude à conduire.

Des effets indésirables affectant le système nerveux central, tels que fatigue ou étourdissements, peuvent se produire pendant le traitement par Jylamvo. Dans certains cas, l'aptitude à conduire des véhicules et/ou à utiliser des machines peut être affectée. Si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des étourdissements, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

Jylamvo contient également du parahydroxybenzoate d'éthyle (E214) et du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)

Le parahydroxybenzoate d'éthyle (E214) et le parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) peuvent causer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

3. Comment prendre Jylamvo

Jylamvo doit être prescrit uniquement par un médecin qui connaît les propriétés du médicament et son fonctionnement.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Une prise incorrecte de Jylamvo peut entraîner des effets indésirables graves, voire un décès.

La durée du traitement est déterminée par le médecin traitant. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique sévère, du psoriasis sévère et du rhumatisme psoriasique sévère par Jylamvo est un traitement à long terme.

Dose recommandée

Votre médecin déterminera la dose de Jylamvo que vous devez prendre en fonction de la maladie pour laquelle vous êtes traité, sa sévérité et votre état de santé général. Respectez scrupuleusement la dose et suivez les instructions de votre médecin à la lettre concernant le moment de la prise du médicament.

Dose dans le cadre de maladies rhumatismales et dermatologiques (PR, AJI et psoriasis ou rhumatisme psoriasique)

Prenez Jylamvo **une seule fois par semaine**. Décidez avec votre médecin du jour de la semaine qui convient le mieux pour la prise du médicament.

Posologie pour la polyarthrite rhumatoïde adulte:

La dose initiale habituelle est de 7,5 mg (3,75 ml) une fois par semaine.

Posologie pour le psoriasis et le rhumatisme psoriasique:

La dose initiale habituelle est de 7,5 mg (3,75 ml) une fois par semaine.

Le médecin peut augmenter la dose si la dose utilisée n'est pas efficace mais bien tolérée.

Votre médecin peut ajuster la dose selon vos besoins en fonction de votre réponse au traitement et des effets indésirables.

Dose dans le cadre de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Votre médecin vous indiquera la dose à prendre pour votre maladie et à quel moment celle-ci doit être

prise. Respectez scrupuleusement la dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Le médecin calculera la dose requise en fonction de la surface corporelle de l'enfant (m²) et cette dose est exprimée en mg/m².

Personnes âgées

En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des faibles réserves en folates chez les patients âgés, il convient de choisir une dose relativement faible.

Comment prendre le médicament

Votre boîte de Jylamvo contient un flacon de médicament avec bouchon, un adaptateur pour le flacon et une seringue de dosage blanche. Utilisez toujours la seringue fournie pour prendre votre médicament.

Si vous êtes un parent ou une personne soignante qui administre le médicament, lavez-vous les mains avant et après l'administration d'une dose. Essayez immédiatement tout médicament renversé. Pour votre sécurité, vous devez porter des gants à usage unique lorsque vous manipulez Jylamvo.

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

Si Jylamvo entre en contact avec la peau, les yeux ou le nez, vous devez laver la zone concernée avec de l'eau et du savon.

Jylamvo est destiné à un usage par voie orale et est fourni prêt à l'emploi.

Veillez noter que cette solution buvable contient 2 mg de méthotrexate dans 1 ml de solution et que la graduation de la seringue de dosage est en ml et non en mg.

Le méthotrexate peut être pris avec ou sans nourriture. Lorsque vous avez pris votre dose, buvez un peu d'eau et avalez-la pour vous assurer que vous avez pris la dose complète et qu'il ne reste pas de méthotrexate dans votre bouche.

Lorsque vous utilisez le médicament, suivez les instructions ci-dessous:

1. Mettre des gants à usage unique avant de manipuler le méthotrexate.
2. Agiter le flacon.
3. Retirer le bouchon de sécurité du flacon et pousser l'adaptateur fermement dans le haut du flacon.
4. Pousser l'extrémité de la seringue de dosage à travers le trou de l'adaptateur.
5. Retourner le flacon.
6. Tirer le piston de la seringue **LENTEMENT** vers le bas, de façon à ce que le médicament soit aspiré du flacon dans la seringue jusqu'à ce que la partie LA PLUS LARGE du piston de la seringue blanche soit alignée avec la marque noire correspondant à la dose requise. NE PAS mesurer à l'embout étroit de la seringue. Si des bulles d'air sont présentes dans la seringue, recommencer jusqu'à ce que les bulles soient éliminées.
7. Remettre le flacon à l'endroit et retirer avec précaution la seringue de l'adaptateur, en tenant la seringue par le corps et non par le piston.
8. Vérifier que la dose dans la seringue est correcte.
9. S'assurer que le patient est assis ou debout avant d'administrer le médicament.
10. Placer doucement l'embout de la seringue dans la bouche du patient et le diriger vers la face interne de la joue.
11. Pousser lentement et doucement le piston pour expulser le médicament vers l'intérieur de la joue. **NE PAS** pousser trop fort sur le piston et ne pas expulser le médicament dans le fond de la bouche ou de la gorge car cela peut provoquer un étouffement. Le piston doit être tiré doucement vers l'arrière jusqu'à ce qu'il retrouve sa position initiale et qu'un déclic se fasse entendre.
12. Retirer la seringue de la bouche du patient.

13. Demander au patient d'avalier la dose de médicament, puis de boire un peu d'eau, afin de s'assurer qu'il ne reste pas de médicament dans la bouche.
14. Replacer le bouchon sur le flacon en laissant l'adaptateur en place. S'assurer que le flacon est hermétiquement fermé.
15. Laver la seringue immédiatement après utilisation à l'eau chaude «savonneuse» et bien la rincer. La seringue doit être maintenue sous l'eau et le piston doit être poussé et tiré plusieurs fois jusqu'à ce que toute trace du médicament ait été éliminée de l'intérieur de la seringue, y compris au niveau de l'embout. Le piston et le corps doivent ensuite être séparés et soigneusement lavés à l'eau chaude savonneuse. Ils doivent ensuite être rincés abondamment à l'eau FROIDE, puis secoués pour éliminer l'excès d'eau et finalement essuyés à l'aide d'une serviette en papier propre. Le piston et le corps doivent être stockés dans un récipient propre et sec avec le médicament et réassemblés avant la prochaine utilisation. Toutes les parties de la seringue doivent être complètement sèches avant d'être utilisées pour la prochaine dose.

Répétez la procédure ci-dessus pour chaque dose, selon les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Jylamvo que vous n'auriez dû

Suivez les recommandations posologiques de votre médecin. Ne modifiez jamais la dose vous-même.

Si vous pensez que vous (ou quelqu'un d'autre) avez (a) pris trop de Jylamvo, informez immédiatement votre médecin ou contactez le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Le docteur décidera si un traitement est requis.

Un surdosage de méthotrexate peut causer des réactions graves. Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure des saignements, une sensation inhabituelle de faiblesse, des ulcères dans la bouche, des nausées, des vomissements, des selles noires ou contenant des traces de sang, l'émission de sang en toussant ou de vomissures ressemblant à du marc de café et une diminution de l'envie d'uriner. Voir également la rubrique 4 «Effets indésirables éventuels».

Emportez avec vous la boîte du médicament lorsque vous allez consulter votre médecin ou que vous vous rendez à l'hôpital.

En cas de surdosage, l'antidote est le folinate de calcium.

Si vous oubliez de prendre Jylamvo

Ne prenez jamais de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. En revanche, poursuivez en prenant la dose prescrite. Demandez conseil à votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Jylamvo

N'interrompez pas et n'arrêtez pas le traitement par Jylamvo sans en parler d'abord à votre médecin. Si vous pensez que vous présentez un effet indésirable grave, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez subitement une respiration sifflante, des difficultés à respirer, un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, une éruption cutanée ou des démangeaisons (en particulier si cela affecte tout votre corps).

Contactez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous:

- problèmes respiratoires (ceux-ci incluent une sensation générale de mal-être, une toux sèche irritative, un essoufflement, des difficultés respiratoires, des douleurs dans la poitrine ou de la fièvre);
 - expectorations (crachats) ou toux accompagnées de sang*;
 - desquamation sévère de la peau ou formation de vésicules sur la peau;
 - saignement (y compris vomissement de sang), ecchymoses ou saignements de nez inhabituels;
 - nausées, vomissements, inconfort abdominal ou diarrhée sévère;
 - diarrhée sévère;
 - ulcères dans la bouche;
 - selles noires ou goudronneuses;
 - sang dans les urines ou les selles;
 - petites taches rouges sur la peau;
 - fièvre, maux de gorge, symptômes pseudo-grippaux;
 - coloration jaune de la peau (jaunisse) ou urines foncées;
 - douleur ou difficultés à uriner;
 - soif et/ou mictions fréquentes;
 - crises convulsives (convulsions);
 - perte de conscience;
 - vision floue ou diminution de la vision;
 - grande fatigue.
- *effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés:

Très fréquent (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- Perte d'appétit, envie de vomir (nausées), vomissements, douleurs abdominales, indigestion, inflammation et ulcères dans la bouche et la gorge;
- analyses de sang indiquant des élévations des enzymes hépatiques.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10):

- infections;
- diminution de la formation des cellules sanguines avec réduction du nombre de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes (leucopénie, anémie, thrombocytopénie);
- maux de tête, fatigue, sensation de tête vide;
- inflammation des poumons (pneumonie) avec toux sèche, essoufflement et fièvre;
- diarrhée;
- éruption cutanée, rougeur de la peau, démangeaisons.

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100):

- lymphome (boule au niveau du cou, de l'aîne ou des aisselles, associée à un mal de dos, une perte de poids ou des sueurs nocturnes);
- réactions allergiques graves;
- diabète;
- dépression;
- étourdissements, confusion, crises convulsives;
- lésions pulmonaires;
- ulcères et saignements du tractus digestif;
- maladies hépatiques, réduction de la teneur en protéines du sang;
- urticaire, réaction cutanée en présence d'une lumière forte, brunissement de la peau, chute des cheveux, augmentation des nodules rhumatismaux, zona, psoriasis douloureux, retard de cicatrisation;
- douleurs articulaires ou musculaires, ostéoporose (réduction de la masse osseuse);
- maladie rénale, inflammation ou ulcères de la vessie (éventuellement avec présence de sang dans les urines), mictions douloureuses;

- inflammation et ulcères du vagin.

Rare (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 1 000):

- un trouble sanguin caractérisé par l'apparition de très gros globules rouges (anémie mégalo-blastique);
- sautes d'humeur;
- faiblesse dans les mouvements, également seulement limitée au côté gauche ou droit du corps;
- troubles visuels graves;
- inflammation du péricarde, accumulation de liquide dans le péricarde;
- faible pression artérielle, caillots de sang;
- amygdalite, arrêt respiratoire, asthme;
- inflammation du pancréas, inflammation du tractus digestif, présence de sang dans les selles, inflammation des gencives, indigestion;
- hépatite aiguë (inflammation du foie);
- modification de la coloration des ongles, acné, taches rouges ou pourpres dues à une hémorragie vasculaire;
- aggravation du psoriasis lors d'une thérapie par UV;
- lésions cutanées ressemblant à un coup de soleil ou dermatite après une radiothérapie;
- fractures osseuses;
- insuffisance rénale, réduction ou absence de production urinaire, taux anormaux d'électrolytes dans le sang;
- altération de la formation de spermatozoïdes, troubles menstruels.

Très rare (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000):

- infections systémiques virales, fongiques ou bactériennes;
- trouble grave de la moelle épinière (anémie), gonflement des ganglions;
- troubles lymphoprolifératifs (multiplication excessive des globules blancs);
- insomnie;
- douleur, faiblesse musculaire, altérations du goût (goût métallique), inflammation du revêtement du cerveau provoquant une paralysie ou des vomissements, fourmis et picotements dans les bras et les jambes;
- altération des mouvements des muscles utilisés dans la production de la parole, difficultés à parler, troubles du langage, somnolence ou fatigue, sensation de confusion, sensations inhabituelles dans la tête, œdème cérébral, bourdonnements dans les oreilles;
- yeux rouges, lésion de la rétine de l'œil;
- accumulation de liquide dans les poumons, infections pulmonaires;
- vomissements de sang, graves complications au niveau du tractus digestif;
- insuffisance hépatique;
- infections des ongles de la main, décollement de l'ongle du lit unguéal, furoncles, élargissement de petits vaisseaux sanguins, lésions des vaisseaux sanguins de la peau, inflammation allergique des vaisseaux sanguins;
- protéines dans les urines;
- perte du désir sexuel, problèmes érectiles, écoulement vaginal, infertilité, développement des seins chez les hommes (gynécomastie);
- fièvre.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données existantes):

- modification pathologique de la substance blanche du cerveau (leucoencéphalopathie);
- hémorragies ;
- saignements au niveau des poumons*;
- lésions osseuses au niveau de la mâchoire (secondaires à une multiplication excessive des globules blancs).

*effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes.

Le méthotrexate peut réduire le nombre de globules blancs et, par conséquent, affaiblir vos défenses immunitaires.

Si vous remarquez des symptômes suggérant une infection, tels que de la fièvre ou une dégradation notable de votre état de santé général, ou de la fièvre s'accompagnant de symptômes d'une infection locale tels que des maux de gorge/une inflammation de la gorge ou de la bouche ou des problèmes pour uriner, consultez immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera réalisée afin de déceler une éventuelle diminution du nombre de globules blancs (agranulocytose). Il est important de déclarer à votre médecin tous les médicaments que vous prenez.

Le méthotrexate peut provoquer des effets indésirables graves (engageant parfois le pronostic vital). Par conséquent, votre médecin procédera à des analyses pour détecter d'éventuelles modifications dans votre sang (telles qu'un faible nombre de globules blancs ou de plaquettes, lymphome), vos reins ou votre foie.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit à l'Annexe V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Jylamvo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Une ingestion accidentelle peut être mortelle chez les enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le tube après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température inférieure à 25 °C.

Veillez à ce que le flacon soit hermétiquement fermé pour éviter la dégradation du produit et minimiser le risque de déversement accidentel.

Après la première ouverture, le médicament doit être conservé 3 mois au maximum.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les produits cytotoxiques - vérifiez auprès de votre pharmacien.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Jylamvo

Le principe actif est le méthotrexate. 1 ml de solution contient 2 mg de méthotrexate.

Les autres composants sont: macrogol 400, glycérol, arôme orange, sucralose, parahydroxybenzoate d'éthyle (E214), parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), acide citrique, citrate trisodique, eau purifiée. Voir rubrique 2 «Jylamvo contient également du parahydroxybenzoate d'éthyle et du parahydroxybenzoate de méthyle sodique».

Comment se présente Jylamvo et contenu de l'emballage extérieur

Jylamvo est une solution limpide de couleur jaune. Il est présenté dans un flacon de verre brun contenant 60 ml de solution et est muni d'un bouchon avec sécurité enfant. Chaque boîte contient un flacon, un adaptateur et une seringue pour administration orale blanche.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Therakind (Europe) Limited
3 Inn's Quay
Dublin 7
D07 PW4F
Irlande

Fabricant

Quay Pharmaceuticals Limited
Quay House
28 Parkway
Deeside Industrial Park
Flintshire
CH5 2NS
United Kingdom

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.