

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### <Dénomination du médicament>

METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli

Méthotrexate

### <Encadré>

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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 METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli ?
3. Comment utiliser METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

### 1. QU'EST-CE QUE METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique – code ATC : autres immunosuppresseurs - L04AX03.

METOJECT est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte ;
- des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes et des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte ;
- des formes légères à modérées de la maladie de Crohn chez l'adulte lorsqu'un traitement adéquat par d'autres médicaments n'est pas possible.

La **polyarthrite rhumatoïde** (PR) est une maladie chronique du collagène caractérisée par une inflammation des membranes synoviales (membranes des articulations). Ces membranes sécrètent un liquide qui agit comme un lubrifiant pour de nombreuses articulations. L'inflammation provoque un épaissement de la membrane et un gonflement de l'articulation.

L'**arthrite juvénile** est une maladie qui touche les enfants et adolescents de moins de 16 ans. On parle de formes polyarticulaires lorsque 5 articulations ou plus sont touchées au cours des six premiers mois de la maladie.

Le **psoriasis** est une affection cutanée chronique courante caractérisée par des plaques rouges recouvertes de squames adhérentes nacrées, épaisses et sèches.

Le **rhumatisme psoriasique** est une forme d'arthrite accompagnée de lésions psoriasiques de la peau et des ongles, notamment au niveau des articulations des doigts et des orteils.

METOJECT modifie et ralentit la progression de la maladie.

La **maladie de Crohn** est un type de maladie inflammatoire des intestins qui peut affecter n'importe quelle région du tube gastro-intestinal et provoque des symptômes tels que des douleurs abdominales, de la diarrhée, des vomissements ou une perte de poids.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli ?

**N'utilisez jamais METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli :**

- si vous êtes allergique au méthotrexate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous souffrez d'une maladie du foie ou d'une maladie des reins sévère ou d'une affection du sang ;
- si vous consommez régulièrement des quantités importantes d'alcool ;
- si vous avez une infection grave, comme la tuberculose, une infection par le VIH ou d'autres syndromes d'immunodéficience ;
- si vous avez des ulcérations buccales, un ulcère de l'estomac ou un ulcère intestinal ;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité ») ;
- si vous devez recevoir en même temps des vaccinations avec des vaccins vivants.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser METOJECT si :

- vous êtes une personne âgée ou si vous vous sentez généralement souffrant(e) et faible ;
- vous avez des troubles de la fonction hépatique ;
- vous souffrez de déshydratation (manque d'eau) ;
- vous êtes diabétique et êtes traité par de l'insuline.

### **Mesures de précaution spéciales pour le traitement par METOJECT**

Le méthotrexate affecte temporairement la production du sperme et des ovules, ces effets étant réversibles dans la plupart des cas. Le méthotrexate peut provoquer des fausses couches et de graves anomalies congénitales. Si vous êtes une femme, vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez du méthotrexate et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Si vous êtes un homme, vous devez éviter de concevoir un enfant pendant que vous prenez du méthotrexate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Voir également la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité ».

### **Examens de contrôle recommandés et précautions**

Même si le méthotrexate est administré à faibles doses, des effets indésirables graves peuvent survenir. Afin de les détecter à temps, votre médecin devra pratiquer des examens de contrôle et demander des analyses biologiques.

#### **Avant le début du traitement**

Avant le début du traitement, des analyses de sang seront effectuées pour vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines. Des analyses de sang seront également effectuées pour contrôler votre fonction hépatique et pour un dépistage de l'hépatite. De plus, votre taux d'albumine sérique (une protéine présente dans le sang), votre statut pour l'hépatite (infection du foie) et votre fonction rénale seront contrôlés. Le médecin pourra également décider de réaliser d'autres examens du foie, certains pouvant être des examens d'imagerie et d'autres pouvant nécessiter le prélèvement d'un petit échantillon de tissu hépatique afin qu'il soit examiné de plus près. Votre médecin pourra également vérifier si vous avez la tuberculose et pourra demander une radiographie pulmonaire ou réaliser des tests de la fonction pulmonaire.

#### **Pendant le traitement**

Votre médecin pourra effectuer ou demander les examens suivants :

- examen de la cavité buccale et du pharynx pour détecter des modifications des muqueuses telles qu'une inflammation ou des ulcérations ;
- analyses de sang/numération de la formule sanguine et dosage des concentrations sériques de méthotrexate ;
- analyse de sang pour contrôler la fonction hépatique ;
- examens d'imagerie pour contrôler l'état du foie ;
- prélèvement d'un petit échantillon de tissu hépatique afin qu'il soit examiné de plus près ;
- analyse de sang pour contrôler la fonction rénale ;
- contrôle des voies respiratoires et, si nécessaire, tests de la fonction pulmonaire.

Il est très important que vous respectiez les rendez-vous pour ces examens programmés.

Si les résultats de l'un de ces examens sont anormaux, votre médecin ajustera votre traitement en conséquence.

### Patients âgés

Les patients âgés traités par le méthotrexate doivent être étroitement surveillés par un médecin afin que les éventuels effets indésirables puissent être détectés le plus tôt possible.

La diminution des fonctions hépatique et rénale liée à l'âge ainsi que les faibles réserves corporelles en acide folique (une vitamine) à un âge avancé nécessitent une dose relativement faible de méthotrexate.

### Autres précautions

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.

Le méthotrexate peut affecter votre système immunitaire et votre réponse aux vaccinations. Il peut également modifier les résultats des tests immunologiques. Des infections chroniques inactives (comme le zona, la tuberculose, l'hépatite B ou C) peuvent se réactiver. **Vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants pendant le traitement par METOJECT.**

Les dermatites radio-induites et les érythèmes solaires peuvent réapparaître pendant le traitement par le méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'administration simultanée de méthotrexate pendant un traitement par rayons UV.

Une hypertrophie des ganglions lymphatiques (lymphome) peut survenir ; dans ce cas, le traitement doit être arrêté.

La diarrhée est un effet indésirable potentiel de METOJECT nécessitant une interruption du traitement. En cas de diarrhées, consultez votre médecin.

Certains troubles cérébraux (encéphalopathie/leucoencéphalite) ont été signalés chez des patients atteints de cancer recevant un traitement par le méthotrexate. La survenue de tels effets indésirables ne peut pas être exclue lorsque le méthotrexate est utilisé pour traiter d'autres maladies.

Si vous, votre partenaire ou votre aidant remarquez une nouvelle apparition ou une aggravation de symptômes neurologiques, notamment une faiblesse musculaire générale, des troubles de la vision, des changements de pensée, de mémoire et d'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité, contactez immédiatement votre médecin car il peut s'agir de symptômes d'une infection cérébrale grave très rare appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

### <Enfants et adolescents

Sans objet.>

### Autres médicaments et METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Ceci concerne également les médicaments que vous pourriez prendre dans un avenir plus ou moins proche.

Les effets du traitement peuvent être modifiés si METOJECT est administré en même temps que certains autres médicaments :

- les **antibiotiques** tels que : tétracyclines, chloramphénicol et antibiotiques non absorbables à large spectre, pénicillines, glycopeptides, sulfamides, ciprofloxacine et céfalotine (médicaments utilisés pour prévenir/combattre certaines infections) ;
- les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ou les **salicylés** (médicaments utilisés pour soulager la douleur et/ou l'inflammation tels que l'acide acétylsalicylique, le diclofénac et l'ibuprofène, ou les pyrazolés) ;
- le **probenécide** (médicament utilisé dans le traitement de la goutte) ;
- les acides organiques faibles comme les **diurétiques** de l'anse (médicaments augmentant la production d'urine) ;
- les médicaments qui peuvent avoir des effets indésirables sur la **moelle osseuse**, comme le triméthoprime-sulfaméthoxazole (un antibiotique) et la pyriméthamine ;

- d'autres **médicaments utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde** tels que le léflunomide, la sulfasalazine et l'azathioprine ;
- la cyclosporine (pour la suppression du système immunitaire) ;
- la mercaptopurine (un médicament **cytostatique**) ;
- les rétinoïdes (médicaments utilisés dans le traitement du **psoriasis** et d'autres maladies de la peau) ;
- la théophylline (médicament utilisé pour traiter l'**asthme** et d'autres maladies pulmonaires) ;
- certains médicaments utilisés pour soulager les troubles gastriques tels que l'oméprazole et le pantoprazole ;
- les hypoglycémifiants (médicaments utilisés pour faire **diminuer le taux de sucre dans le sang**) ;
- les préparations vitaminiques contenant de l'**acide folique** peuvent modifier l'effet de votre traitement et vous ne devez les prendre qu'avec l'accord de votre médecin.

**La vaccination avec des vaccins vivants doit impérativement être évitée pendant le traitement.**

**METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli avec des aliments, boissons et de l'alcool**

L'alcool et la consommation en quantités importantes de café, de sodas contenant de la caféine et de thé noir doivent être évités pendant le traitement par METOJECT.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

#### **Grossesse**

N'utilisez pas METOJECT pendant la grossesse ou si vous essayez de tomber enceinte. Le méthotrexate peut provoquer des anomalies congénitales, avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître ou provoquer des fausses couches. Il est associé à des malformations du crâne, du visage, du cœur et des vaisseaux sanguins, du cerveau et des membres. Il est, dès lors, extrêmement important de ne pas administrer de méthotrexate aux patientes enceintes ou à celles qui envisagent de le devenir. Chez les femmes en âge de procréer, toute possibilité de grossesse doit être exclue en prenant des mesures appropriées, par exemple en réalisant un test de grossesse avant le début du traitement. Vous devez éviter de tomber enceinte pendant la prise de méthotrexate et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement en utilisant une contraception fiable durant toute cette période (voir également la rubrique « Mises en garde et précautions »).

Si vous tombez enceinte au cours du traitement ou si vous pensez l'être, consultez votre médecin dès que possible. Une information médicale sur les risques d'effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit vous être fournie.

Si vous souhaitez tomber enceinte, vous devez consulter votre médecin, qui pourra vous adresser à un spécialiste avant le début planifié du traitement.

#### **Allaitement**

L'allaitement doit être interrompu avant et pendant le traitement par METOJECT.

#### **Fertilité masculine**

Les preuves disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations ou de fausses couches si le père prend moins de 30 mg/semaine de méthotrexate. Un risque ne peut toutefois pas être complètement exclu. Le méthotrexate peut être génotoxique. Cela signifie que le médicament peut provoquer des mutations génétiques. Le méthotrexate peut affecter la production du sperme, ce qui peut provoquer des anomalies congénitales. Par conséquent, vous devriez éviter de concevoir un enfant ou de faire un don de sperme pendant la prise de méthotrexate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Le traitement par METOJECT peut entraîner des effets indésirables sur le système nerveux central, comme une fatigue ou des étourdissements. Par conséquent, la capacité à conduire un véhicule et/ou à utiliser des machines peut être altérée dans certains cas. Si vous vous sentez fatigué(e) ou somnolent(e), vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines.

**METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### 3. COMMENT UTILISER METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli ?

#### **Avertissement important concernant la dose de METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml (méthotrexate):**

Utilisez METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml **une fois par semaine seulement** pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la maladie de Crohn. L'utilisation d'une dose excessive de METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml (méthotrexate) peut avoir des conséquences fatales. 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.

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

Votre médecin déterminera la posologie qui est adaptée personnellement à chaque patient. En général, l'effet du traitement apparaît après 4 à 8 semaines.

Seule la première injection de METOJECT doit être administrée par ou sous la surveillance d'un médecin ou d'un professionnel de la santé. METOJECT est injecté **une fois par semaine seulement**. Vous déciderez avec votre médecin du jour de la semaine approprié pour recevoir votre injection hebdomadaire.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Chez l'enfant et l'adolescent atteint de la forme polyarticulaire de l'arthrite juvénile idiopathique, la dose appropriée sera déterminée par le médecin. **METOJECT ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans** compte tenu de l'expérience insuffisante dans ce groupe d'âge.

#### **Mode d'administration et durée du traitement**

METOJECT est injecté **une fois par semaine**.

La durée du traitement est déterminée par le médecin traitant. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique et de la maladie de Crohn par METOJECT est un traitement de longue durée.

Au début de votre traitement, METOJECT peut vous être injecté par du personnel médical. Toutefois, votre médecin peut décider que vous pouvez apprendre à vous injecter METOJECT vous-même. Vous serez alors convenablement formé à l'auto-injection. En aucun cas vous ne devez essayer de vous auto-injecter le produit si vous n'avez pas été formé à cet effet.

Après une formation appropriée, vous pourrez administrer l'injection vous-même, ou elle pourra être administrée par une autre personne, par exemple un membre de votre famille ou un ami.

**Vous ne devez sous aucun prétexte essayer de vous injecter vous-même METOJECT avant d'avoir suivi cette formation.**

Veillez lire le mode d'emploi à la fin de cette notice pour trouver des conseils sur la manière d'utiliser correctement METOJECT.

Notez que l'intégralité du produit contenu dans le stylo doit être utilisée à chaque injection.

Les procédures pour la manipulation et l'élimination de ce produit doivent respecter les exigences et réglementations locales. Les femmes enceintes appartenant au personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer METOJECT.

Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contact, la région affectée doit être rincée immédiatement et abondamment à l'eau.

**Si vous avez utilisé plus de METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé trop de METOJECT, prenez immédiatement contact avec votre médecin.

**Si vous oubliez d'utiliser METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez d'utiliser METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli**

Si vous arrêtez d'utiliser METOJECT, parlez-en à votre médecin immédiatement.

Si vous avez l'impression que l'effet de METOJECT est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

La fréquence et le niveau de gravité des effets indésirables dépendent de la dose utilisée et de la fréquence d'administration. Comme des effets indésirables sévères peuvent survenir même à faibles doses, il est important que vous soyez suivi(e) régulièrement par votre médecin. Votre médecin procédera alors à des **analyses visant à vérifier l'absence d'anomalies sanguines** (comme une chute du nombre des globules blancs, des plaquettes ou la présence d'un lymphome) et de modifications d'origine rénale ou hépatique.

**Prenez immédiatement contact avec votre médecin** si vous ressentez l'un des symptômes suivants, car ceux-ci peuvent révéler l'apparition d'un effet secondaire grave, pouvant mettre en jeu la vie du patient, et nécessitant la mise en place d'un traitement spécifique d'urgence :

- **une toux sèche, non productive et persistante, un essoufflement et de la fièvre**, ces signes pouvant être le signe d'une inflammation des poumons [fréquent] ;
- **des expectorations (crachats) ou des toux accompagnées de sang**, ceci peut être le signe de saignements au niveau des poumons [fréquence indéterminée] ;
- **des symptômes d'une atteinte hépatique, comme une coloration jaune de la peau et du blanc des yeux**, car le méthotrexate peut être à l'origine de lésions hépatiques chroniques (cirrhose du foie), d'une formation de tissu cicatriciel dans le foie (fibrose hépatique), d'une dégénérescence graisseuse du foie [tous sont des effets peu fréquents], d'une inflammation du foie (hépatite aiguë) [rare] et d'une insuffisance hépatique [très rare] ;
- **des symptômes allergiques, comme une éruption cutanée avec démangeaisons et rougeur de la peau, un œdème (gonflement) des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche et de la gorge (pouvant rendre difficile la déglutition ou la respiration) et la sensation de perdre connaissance**, ces signes pouvant indiquer une réaction allergique sévère, voire un choc anaphylactique [rare] ;
- **des symptômes d'atteinte rénale, comme un œdème (gonflement) des mains, des chevilles ou des pieds ou une modification de la fréquence des mictions ou une diminution (oligurie), voire l'absence (anurie) de production urinaire**, ces signes pouvant indiquer une insuffisance rénale [rare] ;
- **des symptômes d'une infection, comme une fièvre, des frissons, des douleurs, une inflammation de la gorge**, car le méthotrexate peut vous rendre plus sensible aux infections. Des infections sévères, comme un type de pneumonie due à un germe spécifique (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) ou un empoisonnement du sang (septicémie) peuvent survenir [rare] ;
- **des symptômes tels qu'une faiblesse dans un côté du corps (AVC) ou une douleur, un gonflement, une rougeur et une sensation de chaleur inhabituelle dans l'une de vos jambes (thrombose veineuse profonde) ; cela peut se produire lorsqu'un caillot de sang s'est détaché et bloque un vaisseau sanguin (événement thromboembolique)** [rare] ;
- **de la fièvre associée à une aggravation marquée de votre état général ou une fièvre soudaine accompagnée d'une inflammation de la gorge ou de la bouche ou des problèmes urinaires**, car le méthotrexate peut être à l'origine d'une chute soudaine du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) et d'une dépression sévère de la moelle osseuse [très rare] ;
- **des saignements inexplicables, p. ex. des saignements des gencives, du sang dans les urines, des vomissements de sang ou l'apparition de bleus (ecchymoses)**, ces signes pouvant indiquer une réduction sévère du nombre de vos plaquettes sanguines due à des épisodes sévères de dépression de la moelle osseuse [très rare] ;
- **des symptômes tels que des maux de tête sévères associés à de la fièvre, à une raideur de la nuque, à des nausées, à des vomissements, à une désorientation et à une sensibilité à la lumière** peuvent indiquer une inflammation des membranes du cerveau (méningite aseptique aiguë) [très rare] ;
- certains troubles cérébraux (encéphalopathie/leucoencéphalite) ont été signalés chez des patients atteints de cancer recevant un traitement par le méthotrexate. La survenue de tels effets indésirables ne peut pas être exclue lorsque le méthotrexate est utilisé pour traiter d'autres maladies. Les signes de ce type d'affections cérébrales peuvent être **une dégradation de l'état mental, des troubles du mouvement (ataxie), des troubles visuels ou des troubles de la mémoire** [fréquence indéterminée] ;

---

pal (FR) METOJECT 22,5 mg/0,45 ml, solution for injection in pre-filled pen

National version: 09/2023

<not for print>

- **une éruption cutanée très grave ou l'apparition d'ampoules ou de vésicules sur la peau (pouvant également apparaître dans la bouche, au niveau des yeux ou sur les organes génitaux)**, ces signes pouvant être le signe de syndromes appelés « syndrome de Stevens-Johnson » et « syndrome de brûlure de la peau » (nécrolyse épidermique toxique/syndrome de Lyell) [très rare].

La liste suivante énumère les effets secondaires également susceptibles de se produire :

**Très fréquent** : peut concerner plus d'1 patient sur 10

- inflammation des muqueuses de la bouche, indigestion, nausées, perte d'appétit, douleurs abdominales ;
- anomalies des tests de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatase alcaline).

**Fréquent** : peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10

- ulcères dans la bouche, diarrhées ;
- éruption cutanée, rougeurs cutanées, démangeaisons ;
- maux de tête, fatigue, somnolence ;
- diminution de la formation de cellules sanguines avec baisse du taux de globules blancs et/ou rouges et/ou de plaquettes.

**Peu fréquent** : peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100

- inflammation de la gorge ;
- inflammation des intestins, vomissements, inflammation du pancréas, selles de couleur noire ou à l'aspect « goudronneux », saignements et ulcères gastro-intestinaux ;
- augmentation de la sensibilité à la lumière, perte de cheveux, augmentation du nombre de nodosités rhumatismales, ulcère cutané, zona, inflammation des vaisseaux sanguins, éruption cutanée de type herpès, urticaire ;
- apparition d'un diabète ;
- étourdissements, confusion, dépression ;
- baisse du taux d'albumine sérique ;
- diminution du nombre de toutes les cellules sanguines et des plaquettes ;
- inflammation et ulcération de la vessie ou du vagin, diminution de la fonction rénale, troubles de la miction ;
- douleurs articulaires, douleurs musculaires, diminution de la masse osseuse.

**Rare** : peut concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000

- inflammation du tissu gingival ;
- accentuation de la pigmentation de la peau, acné, taches bleues sur la peau (ecchymoses, pétéchies) dues au saignement d'un vaisseau, inflammation des vaisseaux sanguins d'origine allergique ;
- diminution du nombre d'anticorps dans le sang ;
- infection (y compris réactivation d'une infection chronique inactive), yeux rouges (conjonctivite) ;
- sautes d'humeur (altérations de l'humeur) ;
- troubles visuels, pouvant être dus à une lésion des nerfs optiques (neuropathie optique) ;
- inflammation du sac entourant le cœur, accumulation de liquide dans le sac autour du cœur, altération du remplissage cardiaque en raison de la présence de liquide dans le sac autour du cœur ;
- hypotension ;
- formation de tissu cicatriciel dans les poumons (fibrose pulmonaire), essoufflement et asthme bronchique, accumulation de liquide dans le sac entourant les poumons ;
- fracture de fatigue ;
- déséquilibres électrolytiques ;
- fièvre, difficultés de cicatrisation.

**Très rare** : peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10 000

- dilatation toxique aiguë du gros intestin (mégacôlon toxique) ;
- accentuation de la pigmentation des ongles, inflammation des cuticules (panaris aigu), infection profonde des follicules pileux (furonculose), gonflement visible des petits vaisseaux sanguins ;

- douleurs, manque de force ou sensation d'engourdissement ou de fourmillement/sensibilité à la stimulation inférieure à la normale, modifications du goût (goût métallique), convulsions, paralysie, méningisme ;
- baisse de la vision, affection oculaire non inflammatoire (rétinopathie) ;
- diminution du désir sexuel, impuissance, hypertrophie mammaire chez les hommes, production de sperme défectueuse (oligospermie), troubles menstruels, pertes vaginales ;
- hypertrophie des ganglions lymphatiques (lymphome) ;
- syndrome lymphoprolifératif (augmentation excessive des globules blancs).

**Fréquence indéterminée** : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- augmentation du nombre de certains globules blancs ;
- saignements de nez ;
- présence de protéines dans les urines ;
- sensation de faiblesse ;
- lésion osseuse de la mâchoire (secondaire à une augmentation excessive des globules blancs) ;
- destruction de tissus au point d'injection ;
- rougeurs et desquamation de la peau ;
- gonflement.

L'administration sous-cutanée du méthotrexate est bien tolérée localement. Seules des réactions cutanées locales bénignes (comme des sensations de brûlure, un érythème, un œdème, une décoloration, des démangeaisons sévères ou des douleurs), diminuant pendant le traitement, ont été observées.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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

### **5. COMMENT CONSERVER METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli ?**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le stylo prérempli après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Conserver les stylos préremplis dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS**

#### **Ce que contient METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli**

- La substance active est :  
Méthotrexate ..... 22,5 mg

Pour un stylo prérempli avec 0,45 ml de solution.

1 ml de solution injectable contient 50 mg de méthotrexate.

- Les autres composants sont :  
Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique pour ajustement du pH, eau pour préparations injectables.



## Qu'est-ce que METOJECT 22,5 mg / 0,45 ml, solution injectable en stylo prérempli et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous la forme d'une solution injectable en stylo prérempli.

La solution est limpide; de couleur brun-jaune.

<Pour les présentations contenant les stylos BD uniquement>

Le stylo prérempli METOJECT est un auto-injecteur en trois étapes, muni d'un capuchon jaune et d'un bouton poussoir jaune.

<Pour les présentations contenant les stylos YpsoMate uniquement>

Le stylo prérempli METOJECT est un auto-injecteur en deux étapes, muni d'un capuchon de protection translucide et d'un protège-aiguille bleu.

METOJECT est disponible en boîtes de 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 et 24 stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH**  
THEATERSTR. 6  
22880 WEDEL  
ALLEMAGNE

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

**MEDAC S.A.S.**  
1 RUE CROIX BARRET  
69007 LYON

### Fabricant

**MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH**  
THEATERSTR. 6  
22880 WEDEL  
ALLEMAGNE

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

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.**

Suède : Metopen

France : METOJECT

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est : 09/2023**



## <Autres>

<Pour les présentations contenant les stylos BD uniquement>

### Mode d'emploi

#### Recommandations

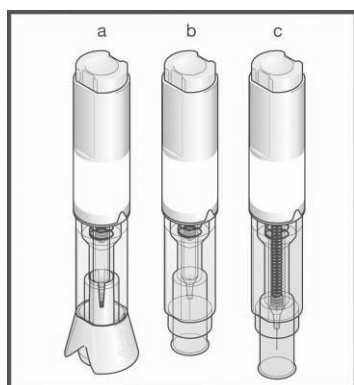
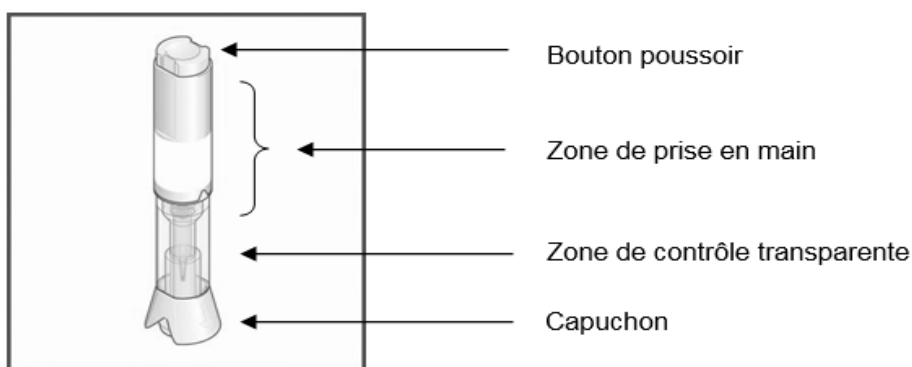
- Veuillez lire attentivement les instructions ci-dessous avant de procéder à votre injection.
- Suivez toujours la technique d'injection expliquée par votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

#### Autres sources d'informations

Les procédures pour la manipulation et l'élimination doivent respecter les exigences et réglementations locales. Les femmes enceintes appartenant au personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer METOJECT.

Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, la région affectée doit être rincée immédiatement et abondamment à l'eau.

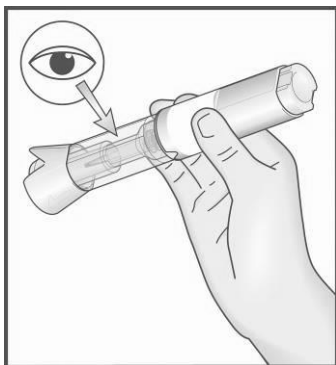
#### Composants du stylo prérempli METOJECT :



- a) Avec le capuchon avant l'injection
- b) Après avoir retiré le capuchon avant l'injection
- c) Après l'injection

#### Ce que vous devez faire avant de procéder à votre injection

1. Lavez-vous les mains très soigneusement.
2. Sortez le dispositif de son emballage.
3. Vérifiez l'intégrité du stylo prérempli METOJECT avant de l'utiliser.



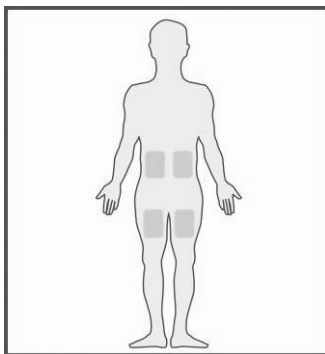
*Si le stylo prérempli METOJECT semble avoir été endommagé, ne l'utilisez sous aucun prétexte. Utilisez un autre stylo METOJECT et informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère de ce problème.*

*Si une petite bulle d'air est visible dans la zone de contrôle transparente, cela n'a aucun impact sur votre dose et ne constitue aucun danger.*

*Si vous n'êtes pas en mesure de bien voir ou de vérifier le dispositif de manière suffisamment minutieuse avant l'injection, demandez à l'un de vos proches de vous y aider.*

4. Posez le stylo prérempli METOJECT sur une surface plane et propre (ex. une table).

#### **Quelles sont les parties du corps aptes à recevoir l'injection**

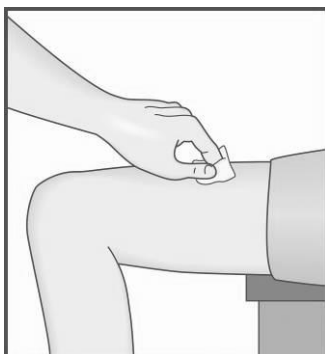


*Les zones les plus appropriées pour votre injection sont :*

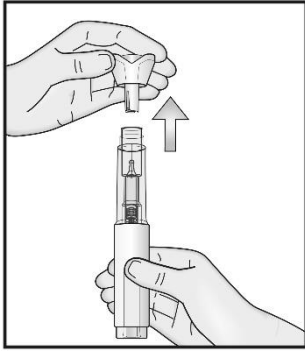
- le haut des cuisses,*
- le ventre, à distance du nombril.*

- Si l'un de vos proches vous fait l'injection, il est également possible de pratiquer l'injection sur l'arrière de votre bras, juste en dessous de l'épaule.
- Alternez les zones d'injection avec chaque injection, ainsi vous réduirez au maximum les risques de réaction au point d'injection.
- Ne pratiquez jamais l'injection sur une zone douloureuse, couverte de bleus, de rougeurs ou dure au toucher ou sur une zone présentant des cicatrices ou des vergetures. Si vous souffrez de psoriasis, il est important de ne pas injecter le produit sur une plaque de psoriasis, une zone où la peau est épaissie, rouge ou squameuse ou si elle présente des lésions.

#### **Comment préparer l'injection**

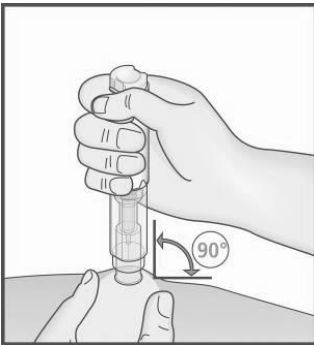


5. Désinfectez la zone d'injection choisie à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.

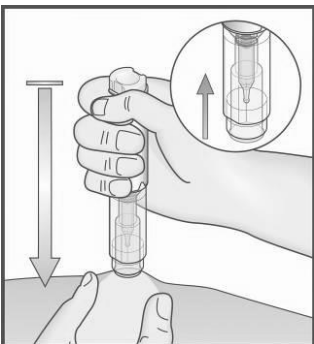


- *Ne retirez pas le capuchon avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.*
6. *Tenez le stylo d'une seule main au niveau de la zone de prise prévue à cet effet, le capuchon doit être dirigé vers le haut. Utilisez l'autre main pour retirer le capuchon doucement dans l'axe du stylo (Ne pas dévisser). L'embout protecteur de l'aiguille se met en place automatiquement dès que le capuchon est retiré. Si cela ne se produit pas, utilisez un autre stylo et informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère de ce problème.*
- Si vous n'arrivez pas à retirer le capuchon, demandez à l'un de vos proches de vous y aider.

**Remarque : une fois le capuchon retiré, vous devez procéder à l'injection dans les plus brefs délais.**

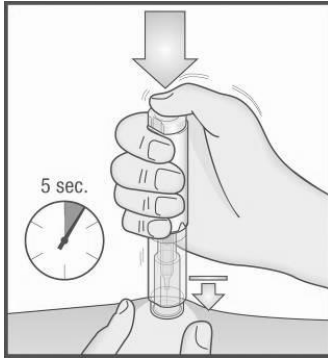


7. *Avec votre main libre, formez un pli cutané entre le pouce et l'index sur la zone choisie pour l'injection une fois nettoyée.*
- Vous devez maintenir le pli pendant toute la durée de l'injection et ne relâcher la peau qu'une fois l'injection terminée et le stylo retiré.



8. *Positionnez l'extrémité transparente du stylo prérempli METOJECT (partie où se trouvait initialement le capuchon) perpendiculairement au pli cutané.*
9. ***N'appuyez pas sur le bouton poussoir, mais plaquez le stylo prérempli METOJECT fermement contre votre peau afin de déverrouiller le bouton poussoir.***
- Si vous n'arrivez pas à positionner le stylo prérempli METOJECT de manière à déverrouiller le bouton poussoir, demandez à l'un de vos proches de vous y aider.

**Comment procéder à l'injection :**



10. Tout en maintenant fermement le stylo prérempli METOJECT contre la peau, **appuyez à présent sur le bouton poussoir** avec votre pouce.

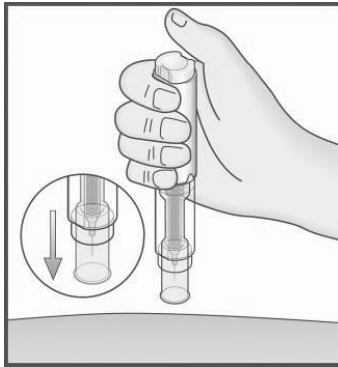
11. Vous entendrez un petit déclic indiquant le début de l'injection. Maintenez le stylo en place, sur le pli cutané, jusqu'à ce que l'intégralité du produit ait été injectée. Ce processus peut prendre jusqu'à **5 secondes**.

#### Remarque :

Ne retirez pas le stylo prérempli METOJECT de votre peau avant la fin de l'injection, afin d'être sûr(e) que l'intégralité de la dose a été injectée.

Si aucun produit n'est injecté, relâchez le bouton et vérifiez que le stylo prérempli METOJECT est bien plaqué contre la peau et appuyez fortement sur le bouton poussoir.

Si vous avez des troubles de l'audition, comptez 5 secondes à partir du moment où vous avez actionné le bouton poussoir avant de retirer le stylo prérempli METOJECT du point d'injection.



12. Retirez le stylo prérempli METOJECT du point d'injection, toujours perpendiculairement à la surface de votre peau (remontez le stylo de manière verticale).

13. L'embout de protection va automatiquement se mettre en place autour de l'aiguille, se verrouiller et vous protéger ainsi de l'aiguille.

14. En cas de léger saignement, mettez un pansement adhésif.

Avant de jeter le stylo prérempli METOJECT, vérifiez qu'il ne reste plus de liquide visible dans le stylo, au fond de la **zone de contrôle transparente**. Si du liquide reste dans le stylo, c'est que la dose n'a pas totalement été injectée ; consultez alors votre médecin.

#### Remarque

Afin de vous protéger de toute éventuelle blessure, **ne mettez jamais vos doigts sur l'extrémité du stylo contenant l'aiguille. Ne détruisez pas le stylo.**

#### Qui contacter en cas de besoin

- Pour tout problème ou question, veuillez contacter votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.
- Si l'un de vos proches est blessé par l'aiguille, consultez votre médecin immédiatement et jetez le stylo prérempli METOJECT.

<Pour les présentations contenant les stylos YpsoMate uniquement>

## MODE D'EMPLOI

Ce mode d'emploi contient des informations sur la manière de procéder à une injection à l'aide de votre stylo prérempli METOJECT.

**Veillez lire ce mode d'emploi jusqu'à la fin avant d'utiliser le stylo prérempli pour votre injection sous-cutanée. Veillez lire le mode d'emploi à chaque renouvellement de votre ordonnance et gardez-le pour consulter les informations dont vous pourriez avoir besoin après l'utilisation.**

Lorsque vous recevez un nouveau médicament ou une nouvelle dose de médicament, vérifiez toujours qu'il/elle correspond à ce que votre médecin vous a prescrit. Avant toute utilisation du stylo, votre professionnel de santé doit vous avoir expliqué, à vous ou à votre aidant, comment vous en servir correctement.

N'utilisez **pas** le stylo si votre professionnel de santé ne vous a pas appris à vous en servir. Si vous ou votre aidant avez des questions, contactez votre professionnel de santé.

### Informations importantes à connaître avant de procéder à l'injection avec votre stylo prérempli METOJECT

**L'injection à l'aide de votre stylo prérempli METOJECT doit être effectuée une fois par semaine seulement, et toujours le même jour de la semaine.**

**Vous ne devez pas injecter ou manipuler le produit si vous êtes enceinte.**

- Conservez le stylo dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.
- En cas de contact avec le médicament, lavez immédiatement et abondamment la zone touchée avec de l'eau.

Ne retirez **pas** le capuchon de protection avant d'être prêt à procéder à l'injection.

Ne partagez **pas** votre stylo avec une autre personne.

N'utilisez **pas** le stylo si :

- il est tombé sur une surface dure ou semble endommagé.
- la solution brun-jaune a changé de couleur, est trouble ou contient des particules.
- il a été congelé ou conservé à une température supérieure à 25 °C.
- la date de péremption est dépassée.

En cas de doute, contactez votre professionnel de santé.

## Comment conserver votre stylo prérempli METOJECT

- A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Transportez et conservez le stylo dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
- Conservez le stylo dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

**Ne pas congeler.**

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

### Le stylo prérempli METOJECT (figure A)

Le stylo prérempli METOJECT est un auto-injecteur jetable en deux étapes, à dose fixe et à usage unique. Il est disponible en 10 doses différentes allant de 7,5 mg à 30 mg.

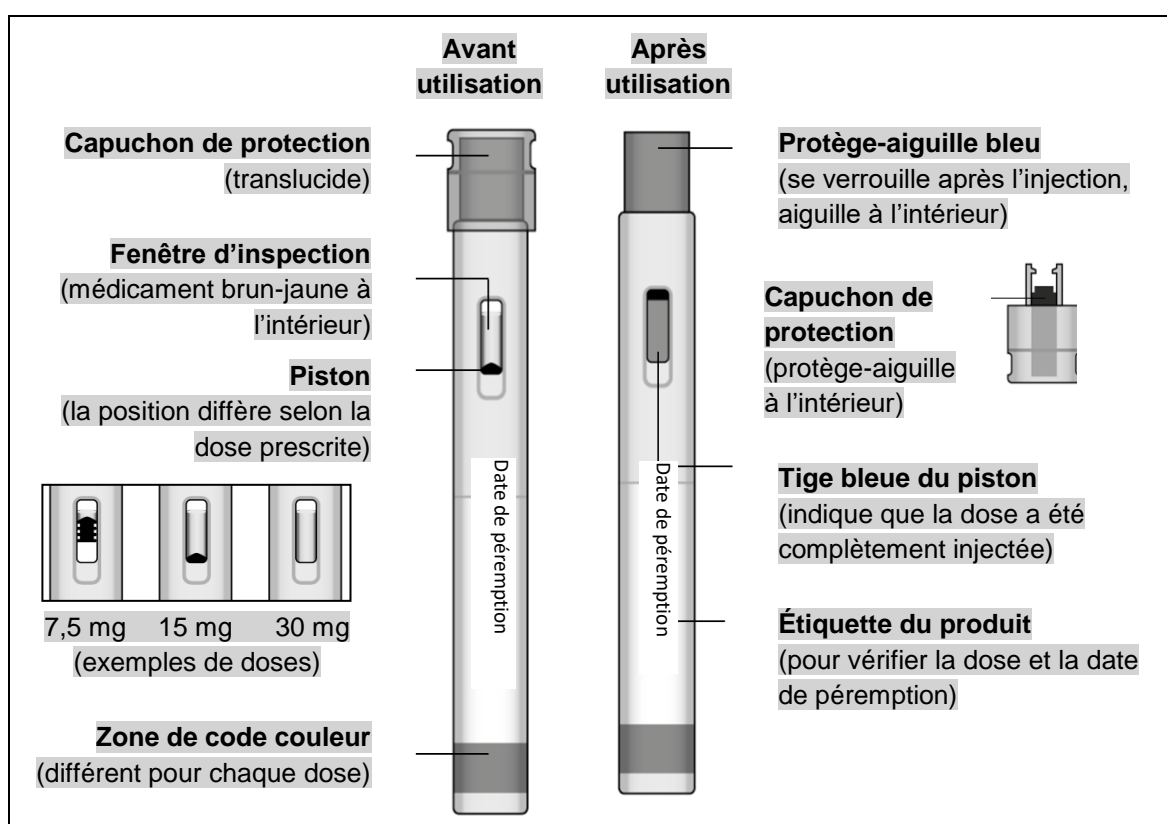


Figure A

## Matériel nécessaire à l'injection (figure B)

Le jour de l'injection hebdomadaire, trouvez un endroit confortable, assurez-vous que la zone est bien éclairée et que vous disposez d'une surface plane et propre, telle qu'une table, pour placer votre matériel d'injection.

Vous avez besoin des éléments suivants :

- votre stylo prérempli METOJECT.

Assurez-vous de disposer également du matériel suivant pour réaliser votre injection (non fourni dans l'emballage) :

- votre calendrier pour vérifier le jour de votre injection hebdomadaire ;
- un désinfectant pour la peau, tel que de l'alcool, ou à défaut, de l'eau et du savon ;
- du coton ou une compresse de gaze pour nettoyer le site d'injection ;
- un récipient pour l'élimination du matériel, conformément aux exigences locales.

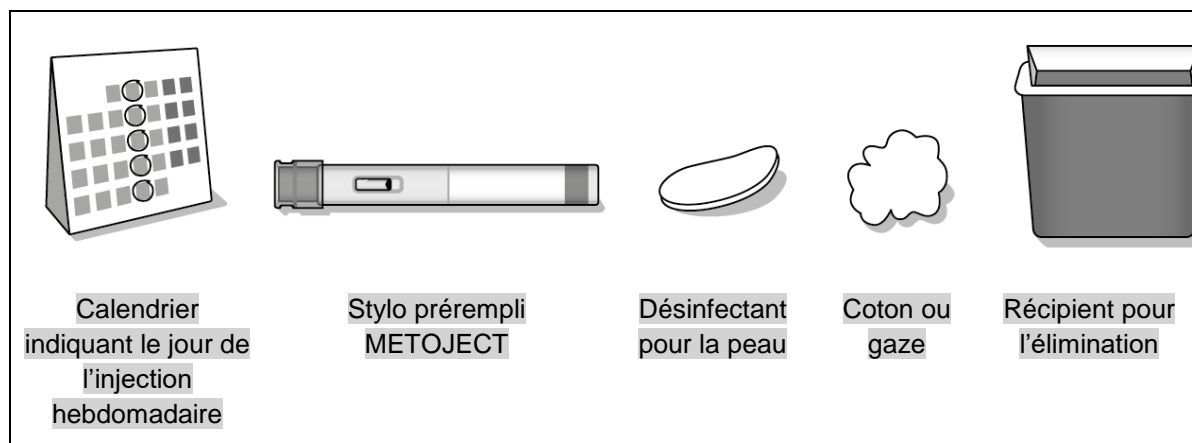


Figure B



## Préparez-vous pour votre injection

### 1. Lavez-vous les mains et déballez votre stylo (figure C)

- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.
- Sortez le stylo de son emballage avec précaution.

Ne retirez **pas** le capuchon de protection avant d'être prêt à procéder à l'injection.

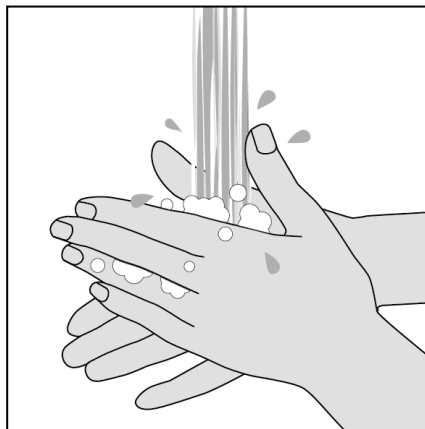


Figure C

### 2. Vérifiez votre stylo avant de l'utiliser (figure D)

Vérifiez soigneusement le nom et la dose sur le stylo et assurez-vous que vous avez le bon médicament. Si vous ne voyez pas assez bien, demandez de l'aide à quelqu'un.

- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du stylo.
- N'utilisez pas le stylo s'il est périmé.
- Vérifiez le médicament à travers la fenêtre d'inspection en retournant le stylo ou en l'agitant doucement. Le médicament à l'intérieur du stylo doit être limpide et de couleur brun-jaune.
  - N'injectez pas la solution si elle est trouble, a changé de couleur ou si elle contient des particules.
  - Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air. N'essayez pas de les éliminer.
  - Il est possible que vous voyiez une graduation dans la fenêtre ; il n'est pas nécessaire de vous en préoccuper.
- Vérifiez que le stylo n'est pas endommagé et que le capuchon est bien en place. N'utilisez pas le stylo s'il semble endommagé ou si le capuchon a été retiré ou n'est pas bien fixé.

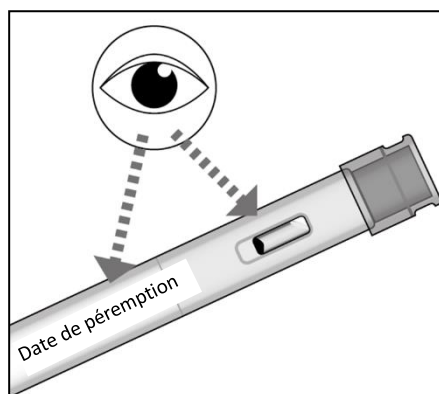


Figure D

### Si le stylo est périmé, s'il semble

**endommagé ou s'il n'a pas l'aspect attendu, ne l'utilisez pas et contactez votre professionnel de santé.**

Placez délicatement le stylo sur une surface plane et propre, telle qu'une table, avant de passer aux étapes suivantes.

### 1. Choisissez votre site d'injection (figure E)

- Vous pouvez réaliser l'injection dans :
  - le haut des cuisses ;
  - le bas du ventre, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril.
- Si un aidant vous administre l'injection, il peut également utiliser la zone située à l'arrière du haut du bras.
- Utilisez un site différent de celui de votre dernière injection.

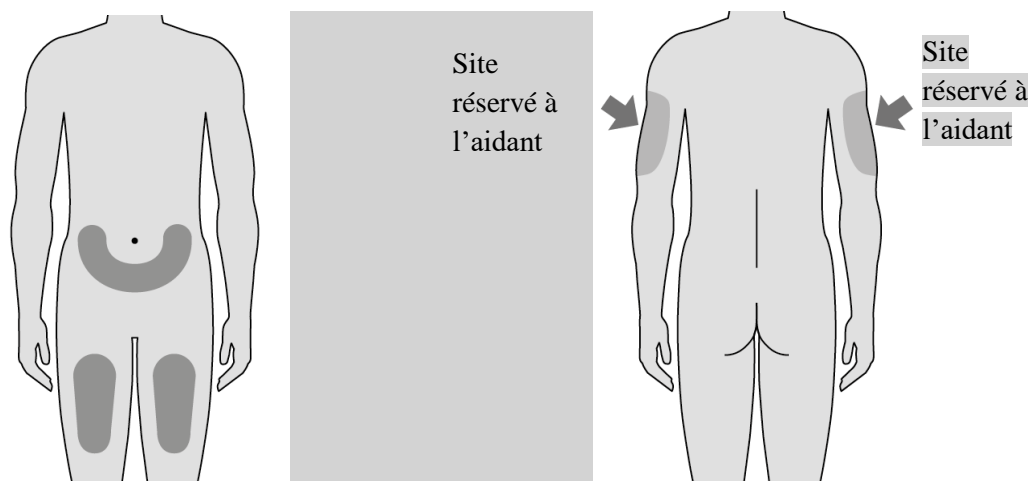
Lorsque vous choisissez un site d'injection :

Ne réalisez **pas** l'injection dans d'autres parties du corps.

Ne réalisez **pas** l'injection dans une région de peau qui présente un bleu, qui est sensible, qui pèle ou qui est rouge ou dure.

Ne réalisez **pas** l'injection dans des grains de beauté, des cicatrices ou des vergetures.

Ne réalisez **pas** l'injection au travers des vêtements.



**Figure E**

#### 4. Nettoyez le site d'injection (figure F)

- Nettoyez le site d'injection avec un désinfectant à l'alcool ; à défaut, vous pouvez utiliser de l'eau et du savon.
- Laissez sécher la peau à l'air libre.

Ne soufflez **pas** sur la zone nettoyée.

Ne touchez **plus** le site d'injection tant que vous n'avez pas terminé votre injection.

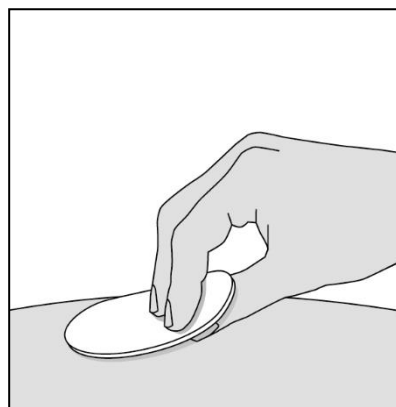


Figure F

#### Injection de la dose

#### 5. Retirez le capuchon (figure G)

Retirez le capuchon de protection uniquement lorsque vous êtes prêt à procéder à l'injection.

N'essayez **pas** de remettre le capuchon sur le stylo une fois qu'il a été retiré.

- Tenez le stylo avec le capuchon dirigé vers le haut et tirez fermement sur le capuchon pour le retirer.  
Tirez tout droit, **sans** incliner ni faire tourner le capuchon, pour le retirer.
- Jetez le capuchon immédiatement.
- Il est possible que de petites gouttelettes de médicament apparaissent. Ceci est normal.
- Effectuez votre injection immédiatement après avoir retiré le capuchon.

Ne touchez **pas** le protège-aiguille bleu avec les doigts, car cela pourrait déclencher accidentellement l'injection et vous blesser.

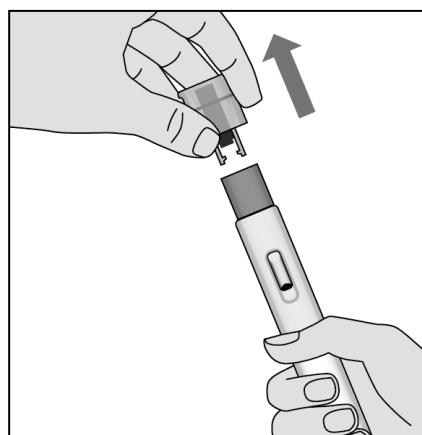


Figure G

## 6. Positionnez votre stylo (figure H)

- Placez le protège-aiguille bleu décapuchonné sur la peau à la verticale (90 degrés), la fenêtre d'inspection tournée vers vous pour que vous puissiez la voir.
- Vous pourriez vous sentir plus à l'aise en pinçant délicatement la peau autour du site d'injection entre votre pouce et votre index avant l'injection, mais cela n'est pas nécessaire avec ce stylo.

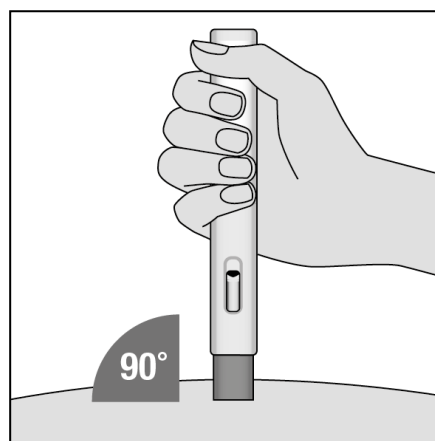


Figure H

## 2. Commencez l'injection (figure I)

- Pour commencer l'injection, pressez le stylo à fond contre la peau. Cela fera glisser le protège-aiguille bleu vers le haut à l'intérieur du stylo et l'injection commencera automatiquement.
- Un premier déclic indique le début de l'injection. La tige bleue du piston descendra alors.
- Maintenez le stylo contre la peau jusqu'à ce que la totalité du médicament ait été injectée.

Ne changez **pas** la position du stylo une fois que l'injection a commencé.

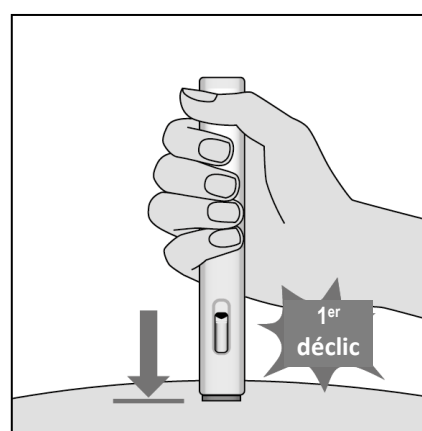


Figure I

## 3. Maintenez le stylo en place jusqu'à la fin de l'injection (Figure J)

- Continuez à presser le stylo contre votre peau.
- L'injection est terminée lorsque :
  - ✓ vous entendez un deuxième déclic, peu après le premier ;
  - ✓ ou : la tige bleue du piston a cessé de se déplacer et remplit la fenêtre d'inspection ;
  - ✓ ou : 5 secondes se sont écoulées.

Ne retirez **pas** le stylo avant qu'au moins 5 secondes se soient écoulées.

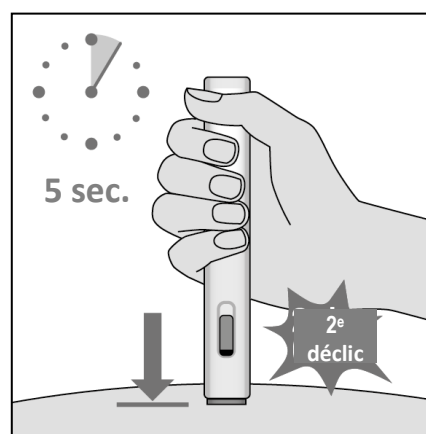


Figure J

#### 4. Fin de l'injection (figure K)

- Retirez le stylo du site d'injection en le relevant à la verticale.
- Le protège-aiguille bleu recouvre automatiquement l'aiguille. Le protège-aiguille bleu est ensuite verrouillé.
- Vérifiez qu'il ne reste pas de médicament brun-jaune à l'intérieur de la fenêtre d'inspection.

Si vous voyez encore du médicament brun-jaune à l'intérieur de la fenêtre, il se peut que vous n'ayez pas reçu toute la dose. Si cela se produit ou si vous avez d'autres inquiétudes, contactez votre professionnel de santé.

Ne touchez **pas** le protège-aiguille bleu après l'injection. Vous pourriez vous blesser.

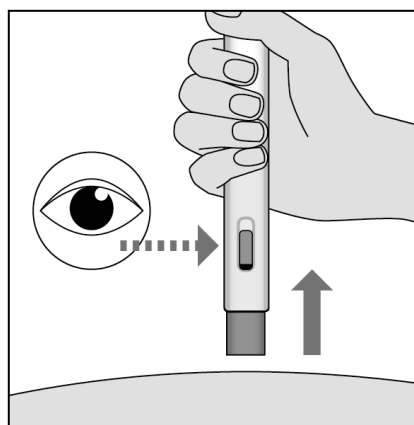


Figure K

## Après votre injection

### 10. Nettoyez le site d'injection (figure L)

- Vous remarquerez peut-être une petite goutte de sang au niveau du site d'injection. Ceci est normal. Si nécessaire, appuyez sur la zone avec du coton ou une compresse de gaze.
- Au besoin, recouvrez le site d'injection à l'aide d'un petit pansement.

Ne frottez **pas** le site d'injection.

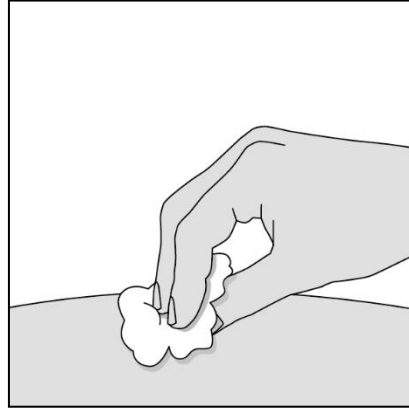


Figure L

### 11. Jetez votre stylo (figure M)

Chaque stylo ne peut être utilisé qu'une seule fois. Ne remettez **pas** le capuchon en place sur le stylo.

**Placez le stylo usagé et son capuchon de protection hors de la vue et de la portée des enfants.**

- Jetez le capuchon et le stylo immédiatement après utilisation.  
Le médicament et le stylo prérempli doivent être éliminés conformément aux exigences locales.
- Jetez le reste du matériel usagé à la poubelle, avec les ordures ménagères. Le carton peut être recyclé.

**Éliminez de façon sécurisée les stylos préremplis METOJECT qui sont périmés, qui ne sont plus nécessaires ou qui sont inutilisables pour d'autres raisons.**

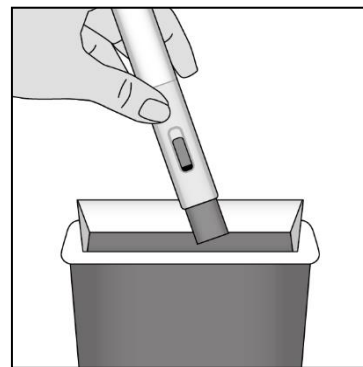


Figure M