

MONOGRAPHIE

^{Pr} METHOTREXATE

Méthotrexate, comprimés USP
Méthotrexate, injection USP

Antimétabolite

M.C. de Wyeth
Pfizer Canada inc., licencié
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :
1^{er} avril 2003

Date de révision :
21 avril 2011

Numéro de contrôle : 144377 , 144378

© Pfizer Canada inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	24
SURDOSAGE.....	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	35
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE.....	42
BIBLIOGRAPHIE	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	49

METHOTREXATE

Méthotrexate, comprimés USP
Méthotrexate, injection USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intramusculaire, intraveineuse ou intra-artérielle	Injection : 25 mg/mL	Alcool benzylique en tant qu'agent de conservation
Orale	Comprimés : 2,5 mg	Lactose <i>Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Deux grands champs d'indication existent pour le méthotrexate :

- les maladies néoplasiques,
- les antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

Maladies néoplasiques

- Choriocarcinome : méthotrexate en chimiothérapie unique ou en association avec d'autres médicaments.
- Lymphome non hodgkinien au stade intermédiaire ou avancé, comme partie intégrante des protocoles ProMACE-CytaBOM, ProMACE-MOPP et Magrath.
- Cancer du sein, comme partie intégrante du protocole thérapeutique CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et fluoro-uracile).
- Leucémie lymphoblastique aiguë, comme traitement d'entretien.

- Cancer de la tête et du cou, en association avec d'autres chimiothérapies.
- Cancer de l'estomac, comme chimiothérapie palliative d'association.
- Métastases d'origine inconnue, comme chimiothérapie palliative d'association.
- Cancer de la vessie (avancé), comme partie intégrante du protocole M-VAC.
- Lymphome de Burkitt.
- Lymphome parvenu à un stade avancé chez l'enfant (stades III et IV, système de stadification de l'hôpital St. Jude de recherche pour enfants).
- Mycosis fongoïde (lymphome T cutané) avancé.

Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)

L'emploi du méthotrexate comme un ARMM est indiqué pour les maladies suivantes lorsque le traitement standard a échoué :

- psoriasis ou rhumatisme psoriasique invalidants graves,
- polyarthrite rhumatoïde invalidante grave,
- arthrite séronégative invalidante grave.

Dans le traitement du psoriasis, l'emploi du méthotrexate devrait être réservé aux cas graves, récalcitrants et invalidants de psoriasis, qui ne répondent pas bien à d'autres formes de traitement et uniquement lorsque le diagnostic de la maladie a été établi après une consultation auprès d'un dermatologue.

Personnes âgées

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatiques et rénales ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez le jeune patient, sauf pour la chimiothérapie du cancer.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au méthotrexate ou à tout ingrédient du médicament, ou encore à tout constituant du contenant. Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Femmes enceintes : Le méthotrexate peut causer la mort fœtale, une embryotoxicité, un avortement et des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et ne devrait être employé dans le traitement de maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.
- On ne doit pas entreprendre un traitement au méthotrexate chez une femme en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et on devrait informer la patiente des risques graves pour le fœtus si elle devient enceinte au cours du traitement. Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit du méthotrexate. Le délai optimal entre l'arrêt de l'administration du méthotrexate chez l'un ou l'autre des partenaires et le début de la grossesse n'a pas été clairement établi. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 et 12 mois. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)
- En raison de la possibilité de réactions indésirables graves au méthotrexate chez le nourrisson alimenté au sein, le méthotrexate est contre-indiqué chez les mères qui allaitent.
- Les préparations de méthotrexate et les diluants qui contiennent des agents de conservation ne doivent pas être utilisés pour l'administration intrathécale ou intraventriculaire ni pour le traitement au méthotrexate à doses élevées.
- Les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ne doivent pas recevoir de méthotrexate dans les situations suivantes :
 - en présence d'alcoolisme, d'une maladie hépatique alcoolique ou d'une maladie hépatique chronique;
 - en présence de signes manifestes ou confirmés par le laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience;
 - en présence de dyscrasies sanguines préexistantes telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombocytopénie ou une anémie grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins ayant des connaissances pertinentes et de l'expérience sur le traitement par un antimétabolite sont habilités à employer le méthotrexate (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).
- Le méthotrexate pour injection contient de l'alcool benzylique; il ne doit pas être administré par voie intrathécale ni intraventriculaire non plus qu'en dose élevée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Réactions toxiques graves (voir la rubrique Généralités ci-dessous).
- Utilisation pendant la grossesse : On a signalé des cas de mort fœtale ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (voir la rubrique Populations particulières, Femmes enceintes ci-dessous). Les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ne doivent pas recevoir de méthotrexate (voir CONTRE-INDICATIONS).

Généralités

Des effets toxiques mortels sont survenus, notamment chez des patients âgés, quand le méthotrexate était pris par inadvertance une fois par jour plutôt qu'une fois par semaine. Il faut souligner au patient atteint de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis que la dose recommandée se prend une fois par semaine.

Des effets toxiques mortels dus à une erreur de calcul de la dose intraveineuse ont été signalés. Il faut prêter attention quand on calcule la dose.

À cause des possibilités de réactions toxiques graves (qui peuvent être mortelles), le méthotrexate ne doit être employé que pour le traitement de maladies néoplasiques mettant la vie des personnes en danger ou en présence de formes graves, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde qui répondent mal à d'autres modalités de traitement. Des rapports ont fait état de décès lors du traitement de maladies néoplasiques, du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate. En raison de la possibilité de graves réactions toxiques, le médecin doit informer le patient des risques d'un tel traitement et le patient doit être mis sous surveillance constante.

Le potentiel de toxicité grave du méthotrexate est réel. Les effets toxiques peuvent être reliés en fréquence et en gravité à la dose ou à la fréquence de l'administration; ils ont cependant été observés à toutes les doses de médicament. Comme ils peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, il est nécessaire de surveiller de près les patients traités au méthotrexate. La plupart des réactions indésirables sont réversibles si elles sont détectées tôt. Lorsque de telles réactions apparaissent, on doit réduire la dose du médicament ou cesser le traitement et apporter des mesures correctrices. Ces mesures peuvent comprendre au besoin l'emploi de la leucovorine calcique ou l'hémodialyse aiguë, intermittente, avec un dialyseur à débit élevé (voir SURDOSAGE). Si le traitement au méthotrexate est réinstauré, il doit être appliqué avec précaution; on doit évaluer avec soin la nécessité de poursuivre l'utilisation du médicament et redoubler de vigilance face à la possibilité d'une récurrence de la toxicité.

Le méthotrexate quitte lentement le troisième compartiment (p. ex. épanchement pleural et ascite). La demi-vie terminale du médicament dans le plasma s'en trouve prolongée et des signes de toxicité inattendus deviennent manifestes. Chez les patients dont l'accumulation de méthotrexate dans le troisième compartiment est considérable, il est recommandé d'évacuer le liquide avant le traitement et de surveiller les concentrations plasmatiques de méthotrexate.

Une toxicité gastro-intestinale, une anémie aplasique et une myélodépression osseuse d'une gravité inattendue (entraînant parfois la mort) ont déjà été signalées lors de l'administration concomitante de méthotrexate (habituellement à dose élevée) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.)

La toxicité du méthotrexate pour la moelle osseuse et les muqueuses dépend de la dose et de la durée d'exposition à des taux élevés ($> 2 \text{ fois } 10^{-8} \text{ mol/L [0,02 micromole]}$) de méthotrexate. Comme le facteur temporel critique a été défini pour ces organes à 42 heures chez l'humain, il faut tenir compte des conséquences suivantes :

- les concentrations du médicament dépassant les concentrations excessives susmentionnées ($2 \text{ fois } 10^{-8} \text{ mol/L [0,02 micromole]}$) pendant plus de 42 heures peuvent annoncer une toxicité importante;
- la toxicité peut être minimisée par une administration appropriée de leucovorine calcique.

L'administration de méthotrexate en concomitance avec une radiothérapie augmente peut-être le risque de nécrose des tissus mous ou d'ostéonécrose.

On doit employer le méthotrexate avec beaucoup de circonspection en présence de débilité.

Carcinogénèse et mutagénèse

Des lymphomes malins susceptibles de régresser à la suite du retrait du méthotrexate peuvent survenir chez les patients recevant une faible dose de méthotrexate et pourraient, de ce fait, ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. Il convient de cesser d'abord l'administration du méthotrexate et, si le lymphome ne régresse pas, d'instaurer un traitement approprié.

Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le méthotrexate peut provoquer le « syndrome de lyse tumorale » chez les patients ayant des tumeurs à croissance rapide. Un soutien et des mesures pharmacologiques appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication.

On n'a mené aucune étude contrôlée chez l'humain visant à montrer l'existence d'un risque de néoplasie associé à l'emploi du méthotrexate. Bon nombre d'études chez l'animal ont évalué le pouvoir carcinogène du méthotrexate, mais n'ont abouti à aucun résultat concluant. Bien qu'on ait observé que le méthotrexate endommage les chromosomes des cellules somatiques chez l'animal et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, l'importance de ces observations en clinique demeure incertaine. L'évaluation du pouvoir carcinogène du méthotrexate se complique par l'existence contradictoire d'un risque accru d'apparition de certaines tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il faut donc évaluer les avantages du méthotrexate et ce risque potentiel avant d'administrer le médicament seul ou en association, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.

En outre, voir TOXICOLOGIE.

Appareil digestif

En présence de vomissements, de diarrhée ou d'une stomatite entraînant la déshydratation, il faut interrompre le traitement au méthotrexate jusqu'au rétablissement du patient. La présence de diarrhée et de stomatite ulcéreuse requiert l'interruption du traitement, à défaut de quoi une entérite hémorragique et la mort par perforation intestinale risquent de survenir. Le méthotrexate doit être utilisé avec une prudence extrême en présence d'ulcère gastro-duodéal ou de colite ulcéreuse.

Hématologie

Il faut user de prudence si l'on emploie le méthotrexate chez des patients dont la fonction de la moelle osseuse est déficiente, qui sont traités en radiothérapie en champs étendus ou qui l'ont été dans le passé. Le méthotrexate peut provoquer une dépression marquée de la moelle osseuse à

l'origine d'anémie, d'anémie aplastique, de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombocytopénie. Chez les patients présentant des tumeurs malignes ainsi qu'une insuffisance hématopoïétique préexistante, le médicament doit être employé avec précaution, si jamais il doit l'être. Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (N = 128), la leucopénie (formule leucocytaire $< 3\ 000/\text{mm}^3$) a été observée chez deux patients, la thrombocytopénie (formule plaquettaire $< 1\ 000\ 000/\text{mm}^3$) chez six patients et la pancytopenie chez deux patients.

Dans les cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, on doit abandonner immédiatement le traitement au méthotrexate si la numération globulaire baisse de façon importante. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut maintenir le traitement au méthotrexate seulement si ses avantages potentiels compensent le risque de myélodépression grave. Les patients dont la granulocytopenie est profonde et la fièvre, élevée doivent être évalués immédiatement et nécessitent habituellement une antibiothérapie par un agent parentéral à large spectre.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le méthotrexate a un pouvoir d'hépatotoxicité aiguë et chronique. Dans les cas aigus, on observe souvent des hausses des enzymes hépatiques après l'administration de méthotrexate. Ces hausses ne commandent habituellement pas une modification du traitement. Elles sont en général passagères et asymptomatiques et ne semblent pas prédictives de la manifestation subséquente d'une hépatopathie. Des anomalies hépatiques persistantes ou une diminution de la sérum-albumine peuvent être des indicateurs d'hépatotoxicité grave. La toxicité chronique peut être mortelle; en général, elle a eu lieu après un emploi prolongé (habituellement de 2 ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 g. La biopsie hépatique effectuée après un usage soutenu du méthotrexate révèle souvent des changements histologiques, et on a signalé des cas de fibrose et de cirrhose; les lésions causées par cette dernière ne sont pas toujours précédées par des symptômes ou des épreuves fonctionnelles hépatiques anormales chez la population atteinte de psoriasis. On recommande habituellement l'exécution périodique de biopsies hépatiques chez les patients atteints de psoriasis sous traitement au long cours. En présence de polyarthrite rhumatoïde, des anomalies persistantes des épreuves fonctionnelles hépatiques peuvent précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose. Dans les études menées auprès de patients psoriasiques, l'hépatotoxicité a semblé être fonction de la dose cumulative totale et s'intensifier en présence d'alcoolisme, d'obésité, de diabète et d'un âge avancé. On n'en a pas encore déterminé le taux d'incidence précis; on ne connaît pas la vitesse de progression ni le taux de réversibilité des lésions. Des précautions spéciales sont à prendre en présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistantes.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation d'hépatites B ou C, ce qui s'est parfois soldé par un décès. Dans certains cas, l'hépatite B s'est réactivée après l'arrêt du méthotrexate. Avant d'entreprendre un traitement au méthotrexate, on doit déterminer s'il y a infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C au moyen d'une évaluation clinique et d'épreuves de laboratoire. Le méthotrexate n'est pas recommandé chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique ou active.

Dans les cas de psoriasis, on doit effectuer des tests d'exploration fonctionnelle du foie, y compris le dosage sérique de l'albumine et le temps de Quick, plusieurs fois avant l'administration du méthotrexate, mais les résultats sont souvent normaux même en présence de fibrose ou de cirrhose en développement. Ces lésions ne sont parfois décelables que par biopsie.

On recommande habituellement d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant ou peu de temps après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) après une dose totale cumulative de 1,5 g; et 3) après toute dose supplémentaire de 1,0 à 1,5 g. Une fibrose modérée ou toute forme de cirrhose conduisent normalement à l'abandon du traitement; une fibrose bénigne commande une biopsie 6 mois plus tard. Des observations histologiques relativement bénignes telles qu'une stéatose ou une inflammation portale mineure sont plutôt courantes avant le traitement. Bien que ces changements ne justifient pas habituellement l'évitement ou l'abandon du traitement au méthotrexate, il demeure que la précaution est de rigueur pendant son emploi.

L'expérience clinique sur des maladies hépatiques en concomitance avec la polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais on devrait prévoir les mêmes facteurs de risque. Les tests de l'exploration fonctionnelle du foie ne sont pas habituellement des prédicteurs fiables de changements observables en histologie chez cette population de patients.

Dans le cas de polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé lors d'un premier traitement au méthotrexate et la durée croissante du traitement ont été signalés comme des facteurs de risque d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes dans les tests d'exploration fonctionnelle du foie peuvent précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités au méthotrexate doivent faire l'objet de tests hépatiques au départ et à intervalles périodiques de quatre à huit semaines. Il faut faire une biopsie du foie avant le traitement, chez les patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool ou d'anomalies persistantes dans les tests hépatiques. Pendant le traitement, il faut effectuer une biopsie du foie en présence d'anomalies persistantes de la fonction hépatique ou si

l'albuminémie descend au-dessous de la normale (dans les cas de polyarthrite rhumatoïde bien stabilisée).

Si les résultats d'une biopsie hépatique montrent de légères modifications (de grade I, II ou IIIa de Roenigk), on peut continuer le traitement au méthotrexate et surveiller l'évolution de l'état du patient suivant les recommandations qui précèdent. Dans les cas où un patient présente de façon constante des résultats d'examen des fonctions hépatiques anormaux et refuse une biopsie du foie, ou dans le cas où la biopsie du foie indique des modifications modérées ou graves (grade IIIb ou IV de Roenigk), il faut arrêter le traitement au méthotrexate.

On a fait état d'une expérience combinée menée auprès de 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont la biopsie du foie a été faite avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1 500 mg) et auprès de 714 patients dont la biopsie n'a été faite que pendant le traitement. On constate 64 cas (7 %) de fibrose et un cas (0,1 %) de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 ont été déclarés bénins. La coloration de la réticuline est plus sensible dans le cas de fibrose au stade précoce et son emploi pourrait faire augmenter le nombre de cas. On ignore si un emploi plus prolongé du méthotrexate exposerait le patient à des risques accrus.

Système immunitaire

Le méthotrexate doit être employé avec d'infinies précautions en présence d'une infection active, et il est habituellement contre-indiqué chez les patients dont le syndrome d'immunodéficience est manifeste ou appuyé par des résultats de laboratoire.

L'immunisation risque d'être inefficace si elle est menée pendant un traitement au méthotrexate. L'immunisation au moyen de vaccins à base de virus vivant n'est généralement pas recommandée. On a fait mention d'infections disséminées par le virus de la vaccine après une immunisation contre la variole chez des patients recevant du méthotrexate.

L'hypogammaglobulinémie a rarement été signalée.

Renseignements destinés aux patients

Les patients devraient être informés des signes et symptômes précoces de toxicité, du besoin de consulter sans tarder le médecin s'ils surviennent et d'être suivis de près, y compris par des épreuves de laboratoire périodiques à titre de mesures de dépistage de la toxicité.

Le médecin et le pharmacien doivent insister auprès du patient sur le fait que la dose recommandée est hebdomadaire dans les cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis et que, si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité mortelle.

Les patients devraient être informés des avantages potentiels et des risques associés à l'emploi du méthotrexate. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités au méthotrexate, tant les hommes que les femmes.

Système nerveux

Des cas de leucoencéphalopathie ont été enregistrés après l'administration du méthotrexate par voie intraveineuse à des patients qui avaient été soumis à une irradiation craniospinale. Une neurotoxicité grave, se manifestant souvent comme des crises focales ou généralisées, a été rapportée avec une augmentation inattendue de la fréquence chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë qui avaient reçu une dose moyenne de méthotrexate intraveineux (1 g/m^2). On a souvent observé des patients ayant une leucoencéphalopathie ou des calcifications micro-angiopathiques dans les études d'imagerie diagnostique.

Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez des patients atteints d'un ostéosarcome et ayant reçu des doses élevées de méthotrexate avec sauvegarde par la leucovorine, même sans avoir eu d'irradiation du crâne. Des cas de leucoencéphalopathie ont également été signalés après l'administration de faibles doses de méthotrexate par voie orale (4 à 8 mg/semaine) à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique. L'arrêt du méthotrexate ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet.

Un syndrome neurologique aigu transitoire a été observé chez des patients traités avec des schémas posologiques comportant des doses élevées. Les manifestations de ce trouble neurologique comprennent des comportements anormaux, des signes sensorimoteurs en foyer, y compris la cécité transitoire, et des réflexes anormaux. La cause exacte de ces manifestations demeure inconnue.

L'administration intraveineuse de méthotrexate peut en outre entraîner une encéphalite aiguë et une encéphalopathie aiguë pouvant être mortelle.

On a signalé des cas d'effets indésirables graves sur le système nerveux, variant de la céphalée à la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral, surtout chez des enfants et des adolescents qui avaient reçu du méthotrexate en concomitance avec de la cytarabine.

Fonction rénale

Chez les patients en insuffisance rénale, le traitement au méthotrexate doit être instauré avec des précautions extrêmes et à une dose réduite, car l'insuffisance rénale prolonge la période d'élimination du méthotrexate. L'emploi du méthotrexate peut causer des dommages aux reins qui peuvent mener à une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est due principalement à la précipitation du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Pour assurer l'innocuité de l'administration du médicament, il importe de surveiller de près la fonction rénale, en particulier par une hydratation adéquate, l'alcalinisation des urines et le dosage du méthotrexate et de la créatinine dans le sérum.

Appareil respiratoire

La maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, y compris une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constitue une lésion potentiellement dangereuse, qui peut survenir à tout moment pendant le traitement et a été signalée à de faibles doses. Elle n'est pas toujours totalement réversible et des décès ont été signalés. Des cas d'épanchement pleural, accompagné ou non de pneumonie interstitielle, ont aussi été signalés à différents moments pendant un traitement à faibles doses. Des symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou une pneumonie non spécifique survenant au cours d'un traitement au méthotrexate peuvent indiquer une lésion potentiellement dangereuse et nécessiter l'interruption du traitement et un examen approfondi. Bien que les signes cliniques chez le patient atteint d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate soient variables, ceux-ci comprennent la fièvre, la toux, la dyspnée, l'hypoxémie et une infiltration apparaissant sur la radiographie; l'infection (dont la pneumonie) doit être exclue. Cette lésion peut survenir à toutes les doses.

La pneumonie, pouvant parfois entraîner une défaillance respiratoire, peut survenir avec l'administration du méthotrexate. Des infections opportunistes pouvant être mortelles, particulièrement la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent également se manifester. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, on devrait songer à la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

Fonction sexuelle et reproduction

Le méthotrexate est toxique pour l'embryon, provoque l'avortement et entraîne des anomalies fœtales chez l'humain. On a également fait mention d'une baisse de la fécondité, d'oligospermie

et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain pendant le traitement et durant une courte période après la cessation du traitement.

Voir TOXICOLOGIE.

Peau et annexes cutanées

Des réactions dermatologiques graves parfois mortelles, incluant l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative, la nécrose de la peau et l'érythème multiforme, ont été rapportées chez des enfants et des adultes dans les jours qui suivaient l'administration du méthotrexate par voie orale, intramusculaire, intraveineuse ou intrathécale. Des réactions ont été observées après l'administration du méthotrexate à des doses uniques ou multiples, faibles, moyennes ou élevées chez des patients atteints de maladie néoplasique ou non néoplasique. On a signalé le rétablissement des patients à l'arrêt du traitement.

Les lésions psoriasiques peuvent être aggravées par l'exposition concomitante aux rayons ultraviolets. Une dermatite postradique et un érythème solaire peuvent être ravivés par l'emploi du méthotrexate.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Le méthotrexate peut causer la mort fœtale, une embryotoxicité, un avortement et des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et ne devrait être employé dans le traitement de maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.

On ne doit pas entreprendre un traitement au méthotrexate chez une femme en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et on devrait informer la patiente des risques graves pour le fœtus si elle devient enceinte au cours du traitement. Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit du méthotrexate. Le délai optimal entre l'arrêt de l'administration du méthotrexate chez l'un ou l'autre des partenaires et le début de la grossesse n'a pas été clairement établi. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 et 12 mois.

Femmes qui allaitent :

En raison de la possibilité de réactions indésirables graves au méthotrexate chez le nourrisson alimenté au sein, le méthotrexate est contre-indiqué chez les mères qui allaitent.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez le jeune patient, sauf pour la chimiothérapie du cancer.

Des effets toxiques mortels dus à une erreur de calcul de la dose intraveineuse ont été signalés. Il faut prêter attention quand on calcule la dose.

Les préparations injectables de méthotrexate contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation ne sont pas recommandées chez le nouveau-né (enfant de moins d'un mois). Des rapports ont fait état d'un « syndrome de halètement » mortel chez des nouveau-nés qui avaient reçu des solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique. Ce syndrome se traduit par l'apparition soudaine d'une respiration haletante (*gasp*), d'hypotension, de bradycardie et d'un collapsus cardiovasculaire.

Personnes âgées :

Des effets toxiques mortels sont survenus, notamment chez des patients âgés, quand le méthotrexate était pris par inadvertance une fois par jour plutôt qu'une fois par semaine. Il faut souligner au patient atteint de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis que la dose recommandée se prend une fois par semaine.

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatiques et rénales ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité.

Surveillance et analyses de laboratoire**Généralités :**

Il faut surveiller attentivement l'état des patients traités au méthotrexate pour pouvoir déceler promptement tout effet toxique. L'évaluation initiale doit comporter un hémogramme comprenant les formules leucocytaire et plaquettaire, les enzymes hépatiques, le dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, les tests de l'exploration fonctionnelle du rein et une radiographie thoracique. Pendant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis, on recommande la surveillance des paramètres hématologiques au moins une fois par

mois et ceux des enzymes hépatiques et de la fonction rénale une fois tous les un à deux mois. Une surveillance plus fréquente est habituellement indiquée pendant un traitement antinéoplasique. Au cours de l'administration de la première dose ou dès qu'on change la dose ou encore pendant les périodes où il y a un accroissement du risque de concentrations sanguines élevées du méthotrexate (p. ex. déshydratation), une surveillance plus fréquente peut également être indiquée.

Fonction hépatique :

Une biopsie systématique du foie n'est pas indiquée préalablement à un traitement au méthotrexate. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant l'instauration du traitement au méthotrexate et répétés régulièrement au cours du traitement aux fins de surveillance. On n'a pas encore établi un lien entre des résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle du foie et la fibrose ou la cirrhose du foie. Des anomalies transitoires de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration du méthotrexate et ne justifient habituellement pas une modification du traitement au méthotrexate. Des anomalies persistantes observées au moyen des tests de l'exploration fonctionnelle du foie immédiatement avant l'administration d'une dose du médicament ou une diminution de l'albumine sérique peuvent être des indicateurs d'une toxicité hépatique grave et nécessitent une évaluation.

Appareil respiratoire :

Les tests de la fonction pulmonaire ont leur utilité si on soupçonne une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, en particulier si on peut avoir accès aux valeurs initiales.

Surveillance des taux plasmatiques :

La surveillance des taux plasmatiques de méthotrexate peut considérablement réduire la toxicité du méthotrexate et la mortalité.

Les patients sujets aux états suivants : épanchement pleural, ascites, obstruction des voies gastro-intestinales, traitement antérieur par le cisplatine, déshydratation, acidurie et insuffisance rénale, ont tendance à présenter des taux élevés ou prolongés de méthotrexate et profitent donc davantage d'une surveillance périodique de leurs taux sanguins.

La clairance du méthotrexate peut aussi être lente chez certains patients en l'absence des états indiqués ci-dessus. Il est important de déceler ces cas en l'espace de 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut être irréversible lorsqu'une thérapie de sauvetage par la leucovorine n'est pas appliquée dans un délai de 42 à 48 heures.

La méthode de surveillance des concentrations de méthotrexate varie d'un établissement à un autre. Elle doit comprendre des dosages du méthotrexate après 24, 48 ou 72 heures et une évaluation de la vitesse de diminution des concentrations de cette substance (pour déterminer jusqu'à quand continuer la thérapie de sauvetage par la leucovorine).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

- En général, la fréquence et la gravité des effets secondaires aigus sont reliées à la dose, à la fréquence d'administration et à la durée de l'exposition du patient à des concentrations sanguines importantes de méthotrexate dans les organes cibles. Les effets les plus graves sont abordés à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. On doit également consulter cette section lorsque l'on cherche des renseignements sur les effets indésirables du méthotrexate.
- Certains des effets mentionnés dans cette section, tels que les étourdissements et la fatigue, peuvent compromettre la capacité de conduire un véhicule ou d'actionner une machine.
- Les effets indésirables signalés le plus fréquemment comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, les nausées et la douleur abdominale. D'autres effets fréquemment signalés comprennent le malaise, la fatigue indue, les frissons et la fièvre, les étourdissements et l'affaiblissement de la résistance à l'infection.

Effets indésirables selon l'organe en cause

Les effets indésirables signalés avec l'emploi du méthotrexate sont énumérés ci-après, par organe. Dans une unité d'oncologie, le traitement concomitant et la présence d'une maladie sous-jacente rendent difficile l'attribution précise d'un effet à l'administration du méthotrexate.

Appareil digestif : Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissement, diarrhée, hématurie, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale et pancréatite.

Appareil
cardiovasculaire : Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas), hypotension et cas de thrombo-embolie (comprenant thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, thrombophlébite et embolie pulmonaire).

Système nerveux central :	Paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence et troubles de langage, y compris dysarthrie et aphasie; l'hémi-parésie, la parésie et des convulsions sont également apparues après l'administration du méthotrexate. Après l'administration de doses faibles, on a signalé à l'occasion de subtils troubles cognitifs transitoires, un changement d'humeur ou des sensations inhabituelles dans le crâne, une leucoencéphalopathie ou une encéphalopathie.
Troubles oculaires :	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire.
Hématopoïèse :	Le méthotrexate peut supprimer l'hématopoïèse et causer une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie. De rares cas d'hypogammaglobulinémie ont été signalés. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire.) On a également observé des cas de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de pancytopénie, de neutropénie, d'agranulocytose et d'éosinophilie.
Troubles hépatobiliaires :	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique.
Infection :	On a observé des septicémies, parfois mortelles, et des infections opportunistes, parfois mortelles, chez des patients recevant du méthotrexate pour des maladies néoplasiques et non néoplasiques. La pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> était l'infection la plus courante. On a rapporté d'autres infections, dont la pneumonie, la nocardiose, l'histoplasmosse, la cryptococcose, le zona, l'hépatite herpétique, l'herpès disséminé, l'infection à cytomégalovirus, y compris la pneumonie à cytomégalovirus, la réactivation d'une hépatite B et l'aggravation d'une hépatite C.

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os :	Fractures de stress.
Appareil respiratoire :	Des cas de fibrose respiratoire, de pharyngite et de décès par pneumonie interstitielle ont été signalés ainsi que, à l'occasion, des cas d'épanchement pleural, de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'alvéolite.
Peau :	Éruptions cutanées érythémateuses, prurit, urticaire, photosensibilité, changements de pigmentation, alopecie, ecchymoses, télangiectasie, acné, furonculose, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique, dermatite exfoliative et érosion douloureuse des plaques psoriasiques.
Appareil génito-urinaire :	Néphropathie ou insuffisance rénale graves, azotémie, dysurie, cystite, hématurie; oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie; stérilité, avortement, anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance. On a également observé des cas de protéinurie.
Effets plus rares :	Nodulose, vascularite, zona, septicémie, arthralgie ou myalgie, diabète, ostéoporose, mort subite, lymphome, lymphomes réversibles, syndrome de lyse tumorale, nécrose des tissus mous, anémie aplasique, mort fœtale et ostéonécrose sont des effets reliés ou attribuables à l'emploi du méthotrexate. Peu de cas de réactions anaphylactoïdes ont été rapportés.
	Des lymphomes malins susceptibles de régresser à la suite du retrait du méthotrexate peuvent survenir chez les patients recevant une faible dose de méthotrexate et pourraient, de ce fait, ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. Il convient de cesser d'abord l'administration du méthotrexate et, si le lymphome ne régresse pas,

d'instaurer un traitement approprié.

Autres effets indésirables

Effets indésirables signalés en présence de la polyarthrite rhumatoïde :

Incidence supérieure à 10 % : enzymes hépatiques élevées – 15 %; nausées ou vomissements – 10 %.

Incidence entre 3 et 10 % : stomatite et thrombocytopénie.

Incidence entre 1 et 3 % : éruption cutanée ou prurit ou dermatite, alopecie, diarrhée, étourdissements, leucopénie et pancytopénie.

Effets indésirables en présence de psoriasis :

Les effets indésirables signalés ressemblent beaucoup à ceux notés dans les études auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans de rares cas, des érosions douloureuses apparaissent au niveau de plaques psoriasiques.

Résultats anormaux des analyses hématologiques et biologiques

Les résultats anormaux des analyses hématologiques et biologiques sont discutés dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et analyses de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments apparaissant ci-dessous est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c'est-à-dire les médicaments qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Il faut se montrer vigilant lorsqu'on administre des AINS et des salicylates en concomitance avec des doses plus faibles de méthotrexate. On a signalé que, dans un modèle animal, ces médicaments réduisaient l'excrétion tubulaire du méthotrexate et pouvaient ainsi accroître la toxicité en augmentant les taux plasmatiques de ce médicament.

Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde traités au méthotrexate, on peut continuer l'administration d'acide acétylsalicylique (AAS), d'AINS et de corticostéroïdes à faible dose.

On n'a pas exploré à fond la possibilité d'augmentation de la toxicité avec l'emploi concomitant d'AINS, dont les salicylates. On peut diminuer graduellement l'administration de corticostéroïdes aux patients qui répondent au méthotrexate. L'administration concomitante de méthotrexate et de sels d'or, de pénicillamine, d'hydroxychloroquine, de sulfasalazine ou d'agents cytotoxiques n'a pas fait l'objet d'étude; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.

En dépit des interactions potentielles, les études sur l'emploi du méthotrexate par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'emploi concomitant de doses constantes d'AINS, sans inconvénient apparent. Il faut noter cependant que les doses administrées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (7,5 à 15 mg par semaine) sont un peu plus faibles que celles administrées aux patients psoriasiques et que des doses plus élevées pourraient mener à une toxicité inattendue.

Léflunomide

L'administration de méthotrexate en association avec du léflunomide peut accroître le risque de pancytopénie.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et la toxicité du médicament risque de s'accroître en raison de son déplacement par certains agents thérapeutiques comme les salicylates, le phénylbutazone, la phénytoïne et les sulfamides.

Probénécide

Le transport par les tubules rénaux est aussi diminué en présence de probénécide; l'emploi concomitant de méthotrexate doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Médicaments néphrotoxiques

D'autres médicaments néphrotoxiques, tels que les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine, pourraient théoriquement, bien qu'aucun document n'appuie cette hypothèse, accroître la toxicité du méthotrexate en freinant son élimination.

Pénicillines et sulfamides

Les pénicillines et les sulfamides peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate; des cas de toxicité hématologique et gastro-intestinale ont été observés en association avec le méthotrexate.

Ciprofloxacine

Le transport par les tubules rénaux est diminué en présence de ciprofloxacine; l'emploi concomitant de méthotrexate doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Antibiotiques oraux

Des antibiotiques administrés par voie orale, comme la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre non absorbables, peuvent réduire l'absorption intestinale du méthotrexate ou entraver sa circulation entérohépatique en inhibant la flore intestinale et en empêchant les bactéries de métaboliser le médicament. Par exemple, la néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption du méthotrexate, tandis que la kanamycine augmente l'absorption du méthotrexate.

De rares cas de myélodépression ont été signalés chez des patients recevant du méthotrexate et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, et ils sont probablement dus à une diminution de la sécrétion tubulaire ou à une synergie des effets antifolates.

Théophylline

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline. Il faut donc surveiller les taux sanguins de théophylline dans les cas de traitement concomitant par ces deux substances.

Mercaptopurine

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de mercaptopurine. Par conséquent, l'emploi concomitant de méthotrexate et de mercaptopurine peut nécessiter une adaptation posologique.

Vitamines

Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent atténuer la réponse au méthotrexate administré par voie générale. Des études préliminaires chez l'animal et chez l'humain ont montré que de petites quantités de leucovorine administrées par voie intraveineuse pénètrent dans le liquide céphalorachidien (LCR) surtout sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate et, chez l'humain, elles demeurent de 1 à 3 fois plus faibles que les concentrations habituelles de méthotrexate obtenues à la suite d'une administration intrathécale.

En présence de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique et l'acide folinique peuvent diminuer les effets toxiques du méthotrexate, tels que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopecie et la hausse des taux d'enzymes hépatiques.

Avant de prescrire la prise d'un supplément de folates, on conseille de vérifier les taux de vitamine B₁₂, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, puisque l'administration de folates peut masquer les symptômes de carence en vitamine B₁₂.

Les états d'insuffisance en folates peuvent amplifier la toxicité du méthotrexate.

Radiothérapie

L'administration de méthotrexate en concomitance avec une radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou d'ostéonécrose.

Hépatotoxines

On n'a pas évalué à quel point l'administration de méthotrexate et d'un autre agent hépatotoxique pouvait augmenter l'hépatotoxicité du traitement, mais des réactions hépatotoxiques ont été signalées dans de tels cas. Il faut donc surveiller de près les patients traités à la fois par le méthotrexate et un autre agent potentiellement hépatotoxique (p. ex. léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) au cas où le risque d'hépatotoxicité serait accru.

Cytarabine

L'administration de méthotrexate en concomitance avec de la cytarabine peut augmenter le risque d'effets indésirables graves sur le système nerveux, tels que la céphalée, la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux).

Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Maladies néoplasiques

Considérations posologiques

- Les produits médicamenteux destinés à être administrés par voie parentérale doivent faire l'objet au préalable d'une inspection visuelle à la recherche de particules ou d'un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent.
- L'administration du méthotrexate par voie orale sous forme de comprimés est souvent préférée lorsque des doses faibles sont administrées, puisque l'absorption est rapide et qu'on obtient ainsi des concentrations sériques efficaces.
- Le méthotrexate pour injection peut être administré par les voies intramusculaire, intraveineuse (en bolus) ou intra-artérielle. La préparation qui contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation ne doit pas être administrée par voie intrathécale ni intraventriculaire non plus qu'en dose élevée.
- Le méthotrexate doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement antinéoplasique. Les oncologues se doivent de consulter la documentation courante pour se renseigner sur le schéma posologique à employer. Les posologies types dont on fait état dans la documentation pour le traitement de tumeurs malignes sont énumérées dans la section qui suit.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Cancer du sein

Les doses initiales de CMF comprendront 100 mg/m² de cyclophosphamide par voie orale du premier au 14^e jour, 40 mg/m² de méthotrexate par voie i.v., les premier et huitième jours, et 600 mg/m² de 5-fluorouracile par voie i.v., les premier et huitième jours. Le cycle durera 28 jours (deux semaines de traitement, deux semaines sans traitement). Chez les patientes âgées de plus de 60 ans, la posologie du méthotrexate sera de 30 mg/m² par voie i.v., les premier et huitième jours.

Si la bilirubine totale dépasse 1,5 mg/dL, il faut diminuer la dose de méthotrexate de 50 % seulement.

Cancer de la vessie

Les schémas posologiques types employés dans les cas de cancer de la vessie sont les protocoles CMV et « M-VAC » présentés dans les tableaux suivants.

Tableau 1 : Protocole CMV*

Médicaments**	Jours		
	1	2	8¶
Cisplatine‡		100	
Vinblastine	4		4
Méthotrexate***	30		30

* Toutes les doses sont exprimées en mg/m² et le cycle est répété le 22^e jour.

** Les patients de plus de 70 ans reçoivent 80 % de toutes les doses; si les vomissements persistent jusqu'au huitième jour, aucun médicament n'est administré.

‡ Pour chaque cycle, administrer la dose totale de cisplatine lorsque la clairance de la créatinine dépasse 60 mL/min; n'administrer que la moitié de la dose si la clairance de la créatinine se situe entre 50 et 60 mL/min; ne pas en administrer si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

*** N'administrer aucun médicament si la baisse enregistrée au huitième jour est supérieure à 30 mL/min en comparaison du premier jour ou si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min ou la créatinine, supérieure à 1,8 mg/dL.

¶ Toute modification majeure de la dose des deux médicaments dépend du degré de myéлоdépression.

Tableau 2 : Protocole M-VAC*

Médicaments**	Jours			
	1	2	15	22***
Méthotrexate	30		30	30
Vinblastine		3	3	3
Doxorubicine		30**		
Cisplatine		70		

* Toutes les doses sont exprimées en mg/m² et le cycle est répété tous les 28 à 32 jours.

** Chez les patients ayant subi une irradiation pelvienne préalable de plus de 2 500 rad en 5 jours, réduire la dose de doxorubicine à 15 mg/m².

*** Ne pas administrer de dose lorsque la formule leucocytaire est inférieure à 2 500/mm³ ou la formule plaquettaire supérieure à 100 000/mm³ ni en présence d'une mucosite.

Cancer de la tête et du cou

Le méthotrexate demeure le traitement standard chez les patients atteints de maladies récurrentes ou métastatiques. Il a été administré en doses et schémas posologiques très variés (dont quelques-uns sont représentés dans le tableau suivant).

Tableau 3 : Schéma posologique du méthotrexate**

0,8 mg/kg tous les 4 jours par voie i.v.
25 à 50 mg tous les 4 à 7 jours
60 mg/m ² une fois par semaine par voie i.v. ou 40 mg/m ² deux fois par semaine par voie i.v.
40 à 60 mg/m ² une fois par semaine par voie i.v.
80 mg/m ² pendant 30 heures aux 2 semaines, en se rapprochant du seuil toxique
40 mg/m ² une fois par semaine par voie i.v.
40 à 200 mg/m ² par voie i.v. les 1 ^{er} et 4 ^e jours de chaque semaine; leucovorine les 2 ^e et 5 ^e jours
60 mg/m ² une fois par semaine par voie i.v.

** Tiré de Devita et coll., *CANCER*, 3^e édition, p. 496.

Comme traitement palliatif chez les patients atteints d'une maladie incurable au stade avancé et dont la fonction rénale est acceptable, il convient de commencer par du méthotrexate administré par voie orale ou intraveineuse à raison de 40 à 50 mg/m² une fois par semaine ou de 15 à 20 mg/m² deux fois par semaine, en augmentant la dose par paliers hebdomadaires jusqu'à ce qu'on obtienne un degré de toxicité faible ou un effet thérapeutique.

Cancer de l'estomac

Le schéma posologique suivant a été employé en Belgique dans le cadre d'un essai clinique auprès de patients atteints d'un cancer de l'estomac résecable : méthotrexate (1,5 g/m² par voie i.v. le 1^{er} jour), 5-fluorouracile (1,5 g/m² par voie i.v.), leucovorine (15 mg/m² par voie orale ou par voie i.v. toutes les 6 heures pendant 72 heures) et doxorubicine (30 mg/m² par voie i.v., le 15^e jour). Le schéma est répété le 29^e jour pendant 6 cycles.

Choriocarcinome et autres maladies trophoblastiques similaires

Le méthotrexate est administré par voie orale ou intramusculaire à raison de 15 à 30 mg par jour pendant 5 jours. De telles cures sont habituellement répétées de 3 à 5 fois au besoin, avec des intervalles d'une ou de plusieurs semaines entre les traitements, jusqu'à la disparition des symptômes de toxicité. L'efficacité du traitement est d'ordinaire évaluée par une analyse quantitative de 24 heures de la gonadotrophine chorionique humaine dans les urines (β -HCG), qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 heures, habituellement après la 3^e ou 4^e cure et montrer la disparition complète des lésions mesurables en 4 à 6 semaines. Une

ou deux cures au méthotrexate sont habituellement recommandées après la normalisation de la β -HCG. Une évaluation clinique minutieuse est essentielle avant chaque cure. Un traitement cyclique d'association comprenant le méthotrexate et un autre produit antitumoral s'est révélé utile.

Étant donné que la môle hydatiforme peut précéder un choriocarcinome, on recommande une chimiothérapie prophylactique par le méthotrexate.

Le chorioadénome est considéré comme une forme envahissante de môle hydatiforme. Dans ces cas pathologiques, des doses de méthotrexate semblables à celles recommandées pour le choriocarcinome sont administrées.

Lymphomes

Dans certains cas de tumeurs de Burkitt parvenues aux stades I et II, le méthotrexate a donné lieu à des rémissions de longue durée. La posologie recommandée est de 10 à 25 mg/jour par voie orale pendant 4 à 8 jours. Pour une tumeur au stade III, on administre couramment le méthotrexate en concomitance avec d'autres agents antitumoraux. Quel que soit le stade, le traitement consiste habituellement en plusieurs cures entrecoupées de périodes de repos de 7 à 10 jours. Les lymphosarcomes au stade III peuvent bénéficier de l'effet thérapeutique d'un traitement d'association comprenant le méthotrexate, administré à raison de 0,625 à 2,5 mg/kg/jour.

Le traitement de choix dans le cas de lymphomes localisés agressifs pour les tissus est une chimiothérapie d'association primaire avec ou sans radiothérapie du champ atteint. Les schémas posologiques employés fréquemment pour les LNH au stade intermédiaire ou avancé et comprenant le méthotrexate s'appliquent aux groupes suivants, soit les protocoles ProMACE/MOPP, ProMACE-CytaBOM et Magrath. Le tableau suivant présente le protocole ProMACE-CytaBOM.

Tableau 4 : Protocole ProMACE CytaBOM

Pro-MACE-CytaBOM	1^{er} jour	8^e jour	14^e jour	15^e -21^e jour
Cyclophosphamide : 650 mg/m ² i.v.	x			Aucun traitement
Doxorubicine : 25 mg/m ² i.v.	x			
Étoposide : 120 mg/m ² i.v.	x			
Cytarabine : 300 mg/m ² i.v.		x		
Bléomycine : 5 mg/m ² i.v.		x		
Vincristine : 1,4 mg/m ² i.v.		x		
Méthotrexate : 120 mg/m ² i.v.		x avec sauvegarde par la leucovorine		
Prednisone : 60 mg/m ² par voie orale	x-----x			
Cotrimoxazole : 2 par voie orale, bid, pendant les 6 cycles du traitement				

Pour un lymphome non hodgkinien au stade précoce chez l'enfant, le méthotrexate est employé efficacement dans des schémas chimiothérapeutiques d'association.

Mycosis fongoïde (lymphome T cutané)

Le traitement au méthotrexate semble produire des réponses cliniques dans une proportion atteignant 50 % des patients, mais la chimiothérapie n'est pas curative. La posologie consiste habituellement en une dose de 2,5 à 10 mg/jour par voie orale pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. La réponse du patient et la surveillance des paramètres hématologiques servent de guides pour déterminer la dose et l'ajustement du schéma posologique par une diminution de la dose ou l'interruption du traitement. On a également administré le méthotrexate par voie intramusculaire à raison de 50 mg 1 fois par semaine ou de 25 mg 2 fois par semaine.

Leucémie

La leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant et l'adolescent est celle qui répond le mieux à la chimiothérapie actuelle. Chez les jeunes adultes et les patients plus âgés, la rémission clinique est plus difficile à obtenir et les récives précoces sont plus courantes.

Initialement, pour amener une rémission dans les cas de leucémie aiguë lymphoblastique, on employait le méthotrexate seul ou associé à des stéroïdes. Plus récemment, la corticothérapie, en association avec d'autres antileucémiques ou dans des traitements cycliques d'association comprenant le méthotrexate, a semblé amener une rémission rapide et efficace. Dans le cadre de la chimiothérapie inductrice de la rémission, le méthotrexate administré à raison de 3,3 mg/m² en

association avec 60 mg/m² de prednisone, quotidiennement, a induit des rémissions chez 50 % des patients traités, habituellement en moins de 4 à 6 semaines. Le méthotrexate associé à d'autres agents semble le médicament de choix pour assurer le maintien des rémissions induites par médicament. Lorsque la rémission a lieu et qu'un traitement de soutien a apporté une amélioration clinique générale, on peut instaurer le traitement d'entretien de la manière suivante : on administre le méthotrexate 2 fois par semaine par voie orale ou intramusculaire, pour une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m². On l'a également administré à raison de doses de 2,5 mg/kg par voie intraveineuse tous les 14 jours. Si malgré tout il y a récurrence, on peut réinduire la rémission en reprenant le schéma initial d'induction.

Différents schémas chimiothérapeutiques d'association ont été employés tant pour l'induction d'une rémission que pour un traitement d'entretien, dans les cas de leucémie aiguë lymphoblastique. Le médecin doit se tenir au courant des progrès récents dans le traitement de la leucémie.

Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde

Considérations posologiques

- Voir Maladies néoplasiques – Considérations posologiques
- Le patient devrait être informé de tous les risques possibles et demeurer sous la surveillance constante du médecin. (Voir « Renseignements destinés aux patients » à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)
- On doit continuellement adapter le schéma posologique en fonction des besoins du patient. On peut administrer une dose d'épreuve initiale avant d'entreprendre le schéma posologique régulier afin de déceler toute sensibilité extrême donnant lieu à des effets indésirables (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La myélodépression atteint habituellement un point culminant en 7 à 10 jours.

Dose recommandée et ajustement posologique

Psoriasis

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Dose hebdomadaire unique, par voie i.m. ou i.v. : 10 à 25 mg par semaine jusqu'à l'obtention d'une réponse adéquate.
- Doses fractionnées administrées par voie orale : 2,5 mg, 3 fois à intervalles de 12 heures.

Il convient d'ajuster progressivement la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique optimale, mais habituellement on ne devrait pas dépasser 30 mg par semaine.

Une fois la réponse clinique optimale obtenue, on doit réduire le schéma posologique de manière à administrer la plus faible dose de médicament possible et à allonger l'intervalle le plus possible. L'emploi du méthotrexate peut permettre le retour à un traitement topique classique; c'est ce qu'on devrait encourager.

Polyarthrite rhumatoïde

Schémas posologiques initiaux recommandés :

1. Dose unique de 7,5 mg administrée une fois par semaine par voie orale.
2. Doses fractionnées de 2,5 mg, administrées 3 fois par voie orale à intervalles de 12 heures, toutes les semaines.

Dans chaque cas, la posologie peut être ajustée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale, sans dépasser toutefois une dose hebdomadaire totale de 20 mg.

L'effet thérapeutique commence habituellement à se faire sentir dans les 3 à 6 semaines, et l'état du patient peut continuer à s'améliorer pendant 12 autres semaines ou davantage.

Utilisation chez les insuffisants rénaux

Tableau 5 : Ajustement posologique pour les insuffisants rénaux

Clairance de la créatinine (mL/min)	Pourcentage de la dose normale
> 80	Dose entière
80	75
60	63
50	56
< 50	Utiliser un autre traitement

Administration

Perfusion de produits liquides

Dans le cas d'une dilution supplémentaire (comme pour une perfusion intraveineuse), le méthotrexate est stable pour une période allant jusqu'à 24 heures, lorsque la solution est conservée dans du verre à température ambiante et diluée dans les solutions pour perfusion habituelles telles que l'eau pour injection USP, le dextrose à 5 % et à 10 % dans de l'eau, le dextrose à 10 % dans du soluté salé, la solution de Ringer pour injection USP, la solution lactée de Ringer pour injection USP, la solution physiologique salée et le bicarbonate de sodium à 5 %.

Les autres solutions faisant preuve de compatibilité pour mélange sont le dextrose en solution lactée de Ringer pour injection et en solution injectable de Ringer.

Étant donné que le méthotrexate est peu soluble en milieu acide, on ne recommande pas l'emploi d'une solution de chlorure de potassium.

Si l'on emploie un diluant sans agent de conservation, on doit se servir de la solution immédiatement en raison de la possibilité de prolifération microbienne. On conseille de protéger les solutions diluées de la lumière.

En raison du grand nombre de marques existantes, nous ne disposons pas de données sur la stabilité du méthotrexate dans des seringues et des sacs en plastique.

Les produits sans agent de conservation qui sont inutilisés devraient être jetés en raison de la possibilité de prolifération microbienne.

Incompatibilités

On ne doit pas mélanger d'autres médicaments au méthotrexate dans la même bouteille pour perfusion.

Il a été signalé que le méthotrexate était incompatible avec la cytarabine, le fluorouracile et le phosphate sodique de prednisolone; son incompatibilité avec le fluorouracile est cependant mise en doute. Un mélange de méthotrexate, de cytarabine et de succinate sodique d'hydrocortisone, dans divers liquides de perfusion, a été trouvé visuellement compatible pendant au moins huit heures à 25 °C, bien que les mélanges aient été gardés pendant plusieurs jours sans qu'une précipitation ne se produise.

Il faut éviter de mettre en contact les solutions acides et le méthotrexate, car ce dernier est très peu soluble en milieu acide et une précipitation peut se produire.

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour connaître les incompatibilités cliniques.

SURDOSAGE

Selon l'expérience de post-commercialisation, le surdosage de méthotrexate survient généralement avec l'administration par voie orale ou intrathécale, bien que des cas de surdosage aient aussi été signalés avec l'administration intraveineuse et intramusculaire.

Les cas de surdosage par voie orale indiquent une administration quotidienne accidentelle plutôt qu'hebdomadaire (à doses simples ou fractionnées). Les symptômes habituellement signalés après le surdosage oral comprennent les signes et les symptômes indiqués aux doses pharmacologiques, en particulier les réactions hématologiques et gastro-intestinales, par exemple : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopenie, myélosuppression, inflammation des muqueuses, stomatite, ulcération buccale, nausées, vomissements, ulcération gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale. Dans certains cas, aucun symptôme n'a été signalé. Il y a eu des cas de décès à la suite de surdosage. Dans ces cas, des états tels que la septicémie ou le choc septique, l'insuffisance rénale et l'anémie aplasique ont aussi été signalés.

Il faut interrompre ou réduire la dose du médicament dès les premiers signes d'ulcération ou d'hémorragie, en cas de diarrhée ou de dépression marquée du système hématopoïétique. La leucovorine est indiquée pour diminuer la toxicité ou neutraliser les effets d'une surdose de méthotrexate administrée par inadvertance. L'administration de la leucovorine doit commencer le plus tôt possible. Plus le délai entre l'administration du méthotrexate et l'instauration de la leucovorine augmente, moins la leucovorine en neutralise efficacement les effets toxiques. La surveillance des concentrations sériques de méthotrexate est essentielle pour la détermination de la dose optimale et de la durée du traitement à la leucovorine.

En cas de surdosage massif, l'hydratation et l'alcalinisation urinaire peuvent s'avérer nécessaires si l'on veut empêcher la précipitation du méthotrexate et de ses métabolites dans les tubules rénaux. En général, ni l'hémodialyse ordinaire ni la dialyse péritonéale n'ont amélioré l'élimination du méthotrexate, mais selon un rapport, une hémodialyse aiguë, intermittente avec un dialyseur à débit élevé, a permis de l'éliminer efficacement.

Des rapports de cas ont été publiés sur un traitement avec la carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse visant à accélérer la clairance du méthotrexate dans des cas de surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste des folates.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase, l'enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Le tétrahydrofolate doit être régénéré par le biais d'une réaction catalysée par la dihydrofolate-réductase afin que le pool intracellulaire des dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate soit maintenu, pour qu'ait lieu la biosynthèse nucléotidique de thymidylate et de purines. L'inhibition de la dihydrofolate-réductase par les antagonistes des folates (méthotrexate) mène à une déficience du pool cellulaire de thymidylate et de purines ainsi qu'à une baisse de la synthèse d'acides nucléiques. Par conséquent, le méthotrexate entrave la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi que la réplication cellulaire.

Le méthotrexate exerce le plus son action contre les cellules à multiplication rapide, car ses effets cytotoxiques se font surtout sentir pendant la phase S du cycle de la cellule. Comme la prolifération cellulaire dans les tissus malins est plus importante que dans la plupart des tissus normaux, le méthotrexate pourrait être en mesure de freiner la croissance d'une tumeur maligne sans causer une atteinte irréversible aux tissus normaux. Par conséquent, les tissus en prolifération active comme les cellules de tumeur maligne, la moelle osseuse, les cellules du fœtus, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie sont en général plus sensibles aux effets inhibiteurs du méthotrexate sur la dihydrofolate-réductase.

La cytotoxicité du méthotrexate provient de trois actions importantes : l'inhibition de la dihydrofolate-réductase, l'inhibition de la thymidylate synthétase et l'altération du transport des folates réduits. L'affinité de la dihydrofolate-réductase pour le méthotrexate est beaucoup plus grande que son affinité pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique; par conséquent, l'administration concomitante de doses massives d'acide folique ne réduit pas les effets du méthotrexate. Toutefois, si on administre de la leucovorine calcique, un dérivé de l'acide tétrahydrofolique, peu après l'agent antinéoplasique, elle peut inhiber les effets du méthotrexate.

Le méthotrexate exerce une activité immunosuppressive qui pourrait être le résultat de l'inhibition de la multiplication des lymphocytes. Les mécanismes d'action du médicament dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas encore élucidés, bien qu'on ait suggéré des mécanismes comprenant des effets immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires.

Dans le cas du psoriasis, la vitesse de production de cellules épithéliales dans les tissus cutanés est de beaucoup supérieure à celle trouvée dans la peau normale. Cette différence dans la vitesse de prolifération constitue la base de l'emploi du méthotrexate pour ralentir le processus chez les psoriasiques.

Pharmacocinétique

Absorption :

Administré par voie orale, le méthotrexate est absorbé rapidement par la plupart des patients et atteint des concentrations sériques maximales en 1 à 4 heures. En général, le méthotrexate est complètement absorbé à la suite de l'administration parentérale et, après l'injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales surviennent dans un délai de 30 à 60 minutes.

Distribution :

Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines. Après une administration par voie intraveineuse, le volume initial de distribution est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état stationnaire est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate administré par voie orale ou parentérale ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne aux doses thérapeutiques.

Métabolisme :

Après l'absorption, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et est transformé en polyglutamates qui peuvent être reconvertis en méthotrexate grâce à des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De faibles quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, tissus et tumeurs. Une petite quantité du médicament peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses habituellement prescrites. La solubilité du 7-hydroxyméthotrexate dans l'eau est 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après une administration par voie orale.

Élimination :

L'excrétion rénale constitue la voie principale d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration. L'excrétion de doses quotidiennes uniques se fait par les reins dans une proportion allant de 80 à 90 % en 24 heures. L'administration de doses répétées en une journée entraîne des concentrations sériques plus soutenues du médicament et une certaine rétention du

méthotrexate après chaque période de 24 heures, ce qui peut se traduire par une accumulation du médicament dans les tissus. Les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité de médicament pendant longtemps, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Il y a rétention du méthotrexate en présence d'insuffisance rénale, et le médicament peut s'accumuler rapidement dans le sérum et les cellules tissulaires. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne en quantité thérapeutique lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale.

La demi-vie terminale enregistrée pour le méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures dans le cas des patients traités au méthotrexate pour un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde, ou encore recevant une faible dose d'antinéoplasique (de moins de 30 mg/m²).

La vitesse de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement aux doses élevées.

Populations particulières et états pathologiques

Femmes qui allaitent :

Le méthotrexate a été décelé dans le lait maternel humain et est contre-indiqué durant l'allaitement. L'indice de concentration dans le lait maternel par rapport à la concentration sérique de méthotrexate le plus élevé jamais obtenu a été de 0,08:1.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer dans un endroit sûr hors de la portée des enfants.

Méthotrexate, comprimés : conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

Méthotrexate, injection : conserver entre 15 et 25 °C. Éviter le gel. Protéger de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Généralités :

Les personnes qui travaillent dans des aires où l'on utilise des médicaments anticancéreux ou qui sont mises en présence de ces agents de toute autre façon peuvent y être exposées par voie aérienne ou par contact avec des objets contaminés. On peut réduire le risque d'effets sur la santé en respectant les marches à suivre de l'établissement, les directives publiées et les règlements locaux pour la préparation, l'administration, le transport et la mise au rebut des médicaments dangereux.

Manipulation et mise au rebut :

Le méthotrexate est un antinéoplasique puissant. De bonnes pratiques médicales minimiseront l'exposition des personnes appelées à manipuler fréquemment le médicament.

Manipulation :

1. Le méthotrexate et les solutions renfermant du méthotrexate n'ont pas de propriétés vésicantes et ne manifestent pas de toxicité aiguë au contact direct avec la peau ou des muqueuses. Toutefois, les personnes qui manipulent des médicaments cytotoxiques devraient éviter le contact de ces produits avec la peau et l'inhalation de particules aéroportées.
2. La préparation de solutions antinéoplasiques devrait se faire sous une hotte verticale à courant laminaire (hotte biologique de sécurité – classe II).
3. Le personnel qui prépare des solutions de méthotrexate doit porter des gants en PVC, des lunettes protectrices et des vêtements de protection tels qu'un sarrau et un masque jetables.
4. Le personnel qui prépare et manipule régulièrement des antinéoplasiques doit subir un test sanguin tous les 6 mois.

Mise au rebut :

1. Éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules aéroportées en portant des gants en PVC ainsi qu'un sarrau et un masque jetables.
2. Isoler toutes les aiguilles, seringues, flacons et autres produits entrés en contact avec le méthotrexate en les plaçant dans un sac de plastique scellé portant la mention « déchet dangereux ». Incinérer à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés risquent d'exploser si la fermeture est étanche.
3. Comprimés : placer le flacon et les comprimés dans un sac de plastique scellé portant la mention « déchet dangereux ». Incinérer à 1 000 °C ou plus.
4. Si l'on ne peut recourir à l'incinération des déchets, rincer à grande eau toutes les aiguilles, seringues, tubulures et autres produits entrés en contact avec les solutions de méthotrexate, puis jeter l'eau de rinçage dans le système d'égouts sous l'eau courante.

Rincer les flacons avec la quantité d'eau appropriée à l'aide d'une seringue hypodermique.

Retirer la solution et la jeter dans le système d'égouts sous l'eau courante. Jeter le matériel et les flacons rincés d'une manière sûre.

Comprimés : dissoudre les comprimés dans une quantité convenable de solution normale d'hydroxyde de sodium (40 g par litre d'eau*) et jeter le tout dans le système d'égouts sous l'eau courante.

* Porter des vêtements protecteurs, tels que des lunettes protectrices et des gants, au cours de la manipulation de l'hydroxyde de sodium, étant donné que cet agent peut causer des brûlures graves.

Nettoyage :

Le matériel réutilisable entré en contact avec les solutions de méthotrexate peut être rincé avec de l'eau puis bien lavé avec de l'eau et du savon.

Renversement ou contamination :

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Déposer le produit renversé dans un contenant approprié (une boîte pour le verre brisé), puis dans un sac de polyéthylène; nettoyer le produit restant en l'absorbant à l'aide de compresses de gaze ou de serviettes; laver la surface avec de l'eau et l'essuyer en l'absorbant à nouveau avec des compresses de gaze ou des serviettes, puis déposer le tout dans un sac; sceller le sac et l'insérer dans un autre sac portant la mention « déchet dangereux ». Éliminer ces déchets par incinération ou une autre méthode approuvée pour les matières dangereuses. Le personnel affecté au nettoyage doit se laver au savon et à l'eau après l'opération.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Ingrédient médicamenteux : Méthotrexate

Ingrédients non médicamenteux : Comprimés : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium; aucun colorant.

Solution injectable : alcool benzylique – 0,90 % p/v, chlorure de sodium – 0,26 % p/v, hydroxyde de sodium q.s. pH 8,5, eau pour injection q.s., et, au besoin, acide chlorhydrique pour ajuster le pH à environ 8,5.

Présentation des formes posologiques

Le méthotrexate est présenté sous les formes suivantes :

- **Comprimés**
Chaque comprimé rond, jaune, sécable, gravé « 2,5 » et « M1 », renferme 2,5 mg de méthotrexate. Offert en flacons de 100 comprimés.
- **Injection**
Chaque flacon contient 50 mg de méthotrexate (25 mg/mL). Offert en flacons de 2 mL, boîtes de 10.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

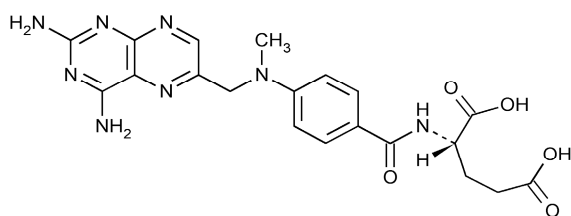
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : méthotrexate

Nom chimique : acide *N*-[4-[[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]-L-glutamique

Formule et masse moléculaires : C₂₀ H₂₂ N₈ O₅ (454.45 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre cristalline jaune à brun orangé. Ne contient pas plus de 12 % d'eau. Le méthotrexate est un mélange d'acide 4-amino-10-méthylfolique et de composés étroitement apparentés. Il est l'équivalent d'au moins 94 % de C₂₀ H₂₂ N₈ O₅, calculé sur la base anhydre. La solution parentérale est préparée avec le sel sodique, mais l'activité est toujours exprimée d'après l'acide.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'éther et l'alcool, mais très soluble dans des solutions diluées d'acides minéraux, d'hydrates et de carbonates alcalins.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'humain

Absorption

Chez l'adulte, l'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. Les concentrations sériques maximales sont atteintes en une heure ou deux. Administré à des doses de 30 mg/m² ou moins, le méthotrexate est généralement bien absorbé et sa biodisponibilité moyenne est de 60 %. L'absorption de doses supérieures à 80 mg/m² est beaucoup moindre, probablement à cause d'un effet de saturation.

Chez l'enfant atteint de leucémie, l'absorption du médicament administré par voie orale a montré de grandes variations (de 23 à 95 %). On a signalé que le pic le plus élevé atteignait 20 fois le pic le plus faible (C_{\max} : 0,11 à 2,3 μmol après une dose de 20 mg/m²). On a noté également une grande variabilité d'un sujet à l'autre dans le temps mis pour atteindre la concentration maximale (T_{\max} : 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m²) et dans la fraction de la dose absorbée. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m² est nettement moindre que celle des doses inférieures. Habituellement, le méthotrexate est complètement absorbé s'il est administré par une voie parentérale. Après une injection intramusculaire, les concentrations atteignent un point culminant en 30 à 60 minutes.

Distribution

Après une administration par voie intraveineuse, le volume initial de distribution est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état stationnaire est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate se trouve en concurrence avec des folates réduits pour ce qui est du transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. À des concentrations sériques supérieures à 100 μmol , la diffusion passive devient une voie importante par laquelle des concentrations intracellulaires efficaces peuvent être obtenues. Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines. Des études menées en laboratoire démontrent que différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent le déplacer de sa liaison avec l'albumine plasmatique.

Le méthotrexate administré par voie orale ou parentérale ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne aux doses thérapeutiques. On peut, au besoin, obtenir des concentrations élevées du médicament dans le liquide céphalorachidien en l'administrant directement par voie intrathécale.

Chez le chien, les concentrations dans le liquide synovial du médicament administré par voie orale étaient plus élevées dans les articulations enflammées que dans celles qui ne présentaient aucune inflammation. Bien que les salicylates n'aient pas empêché la pénétration du médicament, un traitement préalable par la prednisone a ramené le taux de pénétration du médicament dans les articulations enflammées à celui mesuré dans les articulations saines.

Métabolisme

Après l'absorption, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et est transformé en polyglutamates qui peuvent être reconvertis en méthotrexate grâce à des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De faibles quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, tissus et tumeurs. Une petite quantité du médicament peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses habituellement prescrites.

L'accumulation de ce métabolite peut devenir importante aux doses élevées employées dans le traitement de l'ostéosarcome. La solubilité du 7-hydroxyméthotrexate dans l'eau est 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après une administration par voie orale.

Demi-vie

La demi-vie terminale enregistrée pour le méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures dans le cas des patients traités au méthotrexate pour un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde, ou encore recevant une faible dose d'antinéoplasique (de moins de 30 mg/m²). Chez les patients recevant des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est de 8 à 15 heures.

Élimination

L'excrétion rénale constitue la voie principale d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration. Quatre-vingts à 90 % d'une dose administrée par voie intraveineuse est excrétée inchangée dans les urines en moins de 24 heures. L'excrétion par la bile est limitée, ne correspondant qu'à 10 % ou moins de la dose administrée. On a proposé une recirculation entéro-hépatique du méthotrexate.

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire attribuable à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients psoriasiques à des doses entre 7,5 et 30 mg. Une insuffisance rénale ainsi que l'emploi

concomitant d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. On a fait état d'une corrélation excellente entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

La vitesse de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement aux doses élevées. Le retard de la clairance du médicament a été identifié comme l'un des principaux facteurs responsables de la toxicité du méthotrexate. Certains ont émis l'hypothèse que la toxicité du méthotrexate pour les tissus normaux dépendrait davantage de la durée de l'exposition au médicament que de la concentration maximale atteinte. Lorsqu'un patient présente un retard de l'élimination du médicament en raison d'une fonction rénale diminuée, d'un épanchement dans un troisième compartiment ou pour un autre motif, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent demeurer élevées pendant de longues périodes.

Le potentiel de toxicité provenant de schémas posologiques à doses élevées ou du retard de l'excrétion du médicament est réduit par l'administration de leucovorine calcique pendant la phase finale de l'élimination du méthotrexate hors du plasma. La surveillance pharmacocinétique des concentrations sériques de méthotrexate peut aider à identifier les patients exposés à des risques élevés de toxicité et aider à ajuster correctement la dose de leucovorine.

TOXICOLOGIE

Chez la souris, la toxicité aiguë (DL_{50}) du méthotrexate est de 65 à 70 mg/kg lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse et de 45 à 90 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Chez le rat, la toxicité aiguë (DL_{50}) est de 317 mg/kg par voie orale, de 58 mg/kg par voie sous-cutanée et de 80 à 464 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Une étude d'une durée de 22 mois sur l'action cancérigène chez les rats a démontré que des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/kg/jour de méthotrexate administrées 5 jours par semaine toutes les 2 semaines n'avaient guère ou pas d'effet. On a donc conclu que le méthotrexate ne cause apparemment aucun effet toxique lorsque des doses normalement létales sont administrées selon un schéma posologique intermittent caractérisé par une période de récupération de 9 jours. Par exemple, chez le chien et le rat, des doses orales quotidiennes de 0,4 mg/kg sont considérées comme des doses létales lorsqu'elles sont administrées sur une période de 2 semaines; lorsqu'on a administré 5 jours par semaine, toutes les 2 semaines, des doses quotidiennes de 0,5 mg/kg

pendant 3 mois chez le chien et de 0,4 mg/kg pendant 10 mois chez le rat, on a constaté qu'elles ne provoquaient presque aucun effet toxique.

On utilise fréquemment le méthotrexate en milieu clinique à des doses s'approchant du niveau toxique et pouvant causer une grave dépression de toutes les lignées sanguines. On recommande une surveillance constante, car des signes d'ulcération gastro-intestinale et d'hémorragie, y compris un saignement de la bouche, l'hypoplasie médullaire, en particulier en ce qui concerne les globules blancs, et l'alopecie sont des indications de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

La présence de toxicité due au méthotrexate dans la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal ne dépend pas tant de la posologie que de la durée d'exposition de ces organes au médicament et de ses concentrations extracellulaires (plasmatiques). En ce qui a trait à la moelle osseuse et au tractus gastro-intestinal, on a évalué à 42 heures le facteur de temps critique et à 2×10^{-8} mol la concentration plasmatique critique. Ces deux facteurs doivent être dépassés pour observer des effets toxiques dans ces organes.

Des doses de méthotrexate qui font augmenter les concentrations plasmatiques à un niveau supérieur à 2×10^{-8} mol pendant plus de 42 heures auront un effet toxique à la fois sur la moelle osseuse et sur l'épithélium du tractus gastro-intestinal. On peut toutefois minimiser cette toxicité grâce à l'administration appropriée de leucovorine calcique.

Le méthotrexate peut s'avérer hépatotoxique, en particulier à fortes doses et en traitement de longue durée. On a signalé des cas d'atrophie hépatique, de nécrose, de cirrhose, de stéatose hépatique et de fibrose périporte.

BIBLIOGRAPHIE

Chimiothérapie antinéoplasique

1. Cannon GW. Pulmonary Toxicity of Methotrexate. In: William S. Wilke eds. Methotrexate Therapy in Rheumatic Disease. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Ave., New York, N.Y. 10016. 1989; 243-260.
2. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 29th Edition. James E.F. Reynolds ed. London Pharmaceutical Press 1989.
3. Evans AE, D'Angelo GJ, and Mitus A. Central Nervous System Complications of Children with Acute Leukemia. An Evaluation of Treatment Methods. J Pediat. 1964; 6:94-96.
4. Hertz R, Lewis J Jr., and Lipsett MB. Five Years' Experience with the Chemotherapy of Metastatic Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumours in Women. Amer J Ob Gyn. 1961; 82:631-640.
5. Li MC. Trophoblastic Disease: Natural History, Diagnosis and Treatment. Ann. Int. Med. 1971; 74:102-112.
6. Krivit W, et al. Induction of Remission in Acute Leukemia of Childhood by Combination of Prednisone and either 6-mercaptopurine or Methotrexate. J Pediat. 1966; 68:965-968 .
7. Acute Leukemia Group B.: Acute Lymphocytic Leukemia in Children. JAMA. 1969; 207:923-928.
8. Burchenal JH. Chemotherapy for Leukemia. Postgrad. Med. 1970; 48:164-168.
9. Ziegler JL, et al. Treatment of Burkitt's Tumour with Cyclophosphamide. Cancer. 1970; 26:474-484.
10. Hryniuk WM and Bertino JR. Treatment of Leukemia with Large Doses of Methotrexate and Folinic Acid: Clinical Biochemical Correlates. J Clin Invest. 1969; 48:2140-2155.
11. Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, and Freireich EJ. Hepatotoxic Effects of Methotrexate. Cancer. 1966; 19:600-606.
12. Dixon RL, Henderson ES, and Rall DP. Plasma Protein Binding of Methotrexate and its Displacement by Various Drugs. Fed. Proc. 1965; 24:454.
13. Pitman SW and Frei E. Weekly Methotrexate-Calcium Leucovorin rescue: Effect of alkalinization on nephrotoxicity: Pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS Non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat Reps. 1977; 61(4):695-701.
14. Rooney TW, Furst De. Comparison of toxicity in Methotrexate (MTX) treated rheumatoid arthritis (RA) patients also taking aspirin (ASA) or other NSAID. Abstract. Arthritis Rheum 29 Suppl 4:S76.
15. Aherne et al. Br Med J. 1978; 1:1097-1099.

16. Freisheim JH, Matthews DA. Dihydrofolate Reductases. Folate Antagonists as Therapeutic Agents. Academic Press Inc. 1984; 1:70-73.
17. DeVita Jr. LVT, Hellman S, Rosenberg SA. Clinical features of low-grade T-cell lymphomas. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 4th. Ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia. pp. 1930-1935.
18. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, Pritchard J, Malpas JS, Baker AR, Kirkpatrick JA, Ayala AG, Shuster JJ, Abelson HT, Simone JV, Vietti TJ. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Eng J Med. 1986; 314(25):1600-1606.
19. Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ. Severe renal toxicity due to intermediate-dose Methotrexate. Department of Haematology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne.
20. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with Methotrexate. J Rheumatol (Canada). 1985; Suppl 12 12:15-20.
21. Chabner BA, Collins JM. Cancer chemotherapy principles and practice. Philadelphia: Lippincott, 1990; 449-464.
22. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during long-term Methotrexate treatment of 248 psoriatics.

Chimiothérapie pour le psoriasis

23. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Use of Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1972; 105:363-365.
24. Roenigk HH Jr, Bergfeld WF, and Curits GH. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses. Arch Derm. 1969; 99:86-93.
25. Rees RB, Bennett JH, Maibach HI, and Arnold HL. Methotrexate for Psoriasis. Arch Derm. 1971; 103:33-38.
26. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Methotrexate Therapy for Psoriasis. Arch Derm. 1973; 108:35.
27. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. JAMA. 1973; 225:412.
28. McDonald CJ and Bertino JR. Parenteral Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1969; 100:655-668.
29. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. Dermatology Digest. 1973; 12:49-53.
30. Weinstein GD and Velasco J. Selective Action of Methotrexate on Psoriatic Epidermal Cells. J of Investigative Dermatology. 1972; 59:121-127.
31. Coe RO and Bull FE. Cirrhosis Associated with Methotrexate Treatment of Psoriasis. JAMA. 1968; 206:1515-1520.

32. Weinstein CD, et al. Cooperative Study. Psoriasis-Liver Methotrexate Interactions. Arch Derm. 1973; 108:36-42.
33. Pearce, HP and Wilson, BB. Erosion of psoriatic plaques: An early sign of Methotrexate toxicity. Am Acad Dermatol. 1996; 35:835-838.

Interactions avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

34. Adams JD and Hunter GA. Drug interaction in psoriasis. Aust J Derm. 1976; 17:3940.
35. Bloom EJ et al. Delayed clearance (CL) of Methotrexate (MTX) associated with antibiotics and anti-inflammatory agents. Abstract, Clin Res. 1986; 34, No. 2:560A.
36. Daly H. et al. Interaction between Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1986; 557.
37. Daly H, et al. Methotrexate toxicity precipitated by azapropazone. Br J Derm. 1986; 114:733-735.
38. Doolittle GC, et al. Early-onset pancytopenia in two patients with rheumatoid arthritis receiving low-dose Methotrexate. Abstract 15C, Art. Rheum 1987; 30:S19, 1 Suppl.
39. Ellison NM, and Servi RJ. Acute renal failure and death following sequential intermediate-dose Methotrexate and 5-FU: A possible adverse effect due to concomitant Indomethacin administration. Cancer Treat Repts. 1985; 69(3):342-343.
40. Gabrielli A, et al. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Letter, Br Med J. 1987; 294:776.
41. Maiche AI. Acute renal failure due to concomitant action of Methotrexate and Indomethacin. Letter, Lancet. 1986; 1390.
42. Mandel MA. The synergistic effect of salicylates on Methotrexate toxicity. Plastic and Reconstructive Surg. 1976; 733-737.
43. Singh RR, et al. Fatal interaction between Methotrexate and Naproxen. Letter, Lancet. 1986; 1390.
44. Thyss A, et al. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between Methotrexate and Ketoprofen. Lancet. 1986; 256-258.

Interaction avec la radiothérapie

45. Turner SL, et al. Radical external beam radiotherapy of r333 squamous carcinomas of the oral cavity - Evaluation of the late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. Radiotherapy & Oncology. 1996; 41:21-9.

Hémodialyse

46. Wall SM, et al. Effective clearance of Methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28(6):846-854.

Généralités

47. Kremer JM, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis & Rheumatol.* 1994; 37(3):316-328.
48. Goodman TA, et al. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1994; 20(2):513-28.
49. Tett SE, et al. Use of Methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. *Drugs & Aging.* 1996; 9(6):458-71.
50. Said S, et al. Systemic treatment: Methotrexate. *Clinics in Dermatology.* 1997; 15(5):781-97.
51. Evans WE, et al. *Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring*, 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver WA, 1992.
52. Green JA, et al. Drug interactions with cytotoxic agents. *Cancer Topics.* 1990; 7(11); 126-128.
53. Nierenberg W, et al. Toxic reaction to Methotrexate in a patient receiving penicillin and furosemide: a possible interaction. *Arch-Dermatol.* 1983; 119(6): 449-50.
54. Squire EN, et al. Unexpected adverse effects of Methotrexate (MTX) when used in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy-Asthma-Immunol.* 1996; 76(1):106 (Abs).
55. Glynn Barnhart AM, et al. Effect of low-dose Methotrexate on the deposition of glucocorticoids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 88(2):180-86.
56. Glynn Barnhart AM, et al. Effect of Methotrexate on prednisolone and theophylline pharmacokinetics. *Pharmacotherapy.* 1990; 10(3):255.
57. Yokoo H, Nakazato Y, Harigaya Y, et al. Massive myelinolytic leukoencephalopathy in a patient medicated with low-dose oral methotrexate for rheumatoid arthritis: an autopsy report. *Acta Neuropathol.* 2007; 114:425-430.
58. Worthley S, McNeil J. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995; 22:335-337.
59. Renard D, Westhovens R, Vandenbussche E, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol.* 2004; 251:226-228.

60. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, et.al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol.* 2007; 14:309-314.
61. Electronic communication from Yasuo Sugano, Labeling Group, PV Dept. Medical Affairs, WKK; 01 August 2008.
62. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-1099.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

METHOTREXATE

(Méthotrexate, comprimés USP et méthotrexate, injection USP)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation du méthotrexate pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur le méthotrexate. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Le méthotrexate appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antimétabolites. On l'administre à fortes doses pour le traitement de certains types de cancers, dont le cancer du sein, le lymphome non hodgkinien et la leucémie. On peut aussi l'administrer en doses plus faibles pour le traitement du psoriasis grave et de la polyarthrite rhumatoïde grave. L'administration du méthotrexate permet de maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais ne les guérit pas.

Effets de ce médicament :

Le méthotrexate agit en bloquant une enzyme nécessaire à la survie des cellules de l'organisme. Il nuit ainsi à la croissance de certaines cellules, comme les cellules cutanées à croissance rapide dans le psoriasis. En présence de polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate contribue à réduire l'inflammation qui cause l'enflure des articulations. En présence de cancer, le méthotrexate agit en bloquant un processus enzymatique dans les cellules cancéreuses de sorte qu'elles ne puissent pas croître. Ce médicament peut toutefois toucher aussi certaines cellules normales de l'organisme.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas de méthotrexate dans les circonstances suivantes :

- Si vous êtes allergique à tout ingrédient du médicament.
- Si vous êtes enceinte. Le méthotrexate peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes capables de procréer ne devraient pas commencer un traitement par le méthotrexate avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.
- Si vous allaitez.
- Si vous avez le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, et l'un des états suivants :
 - l'alcoolisme (consommation excessive d'alcool),
 - une maladie chronique du foie,
 - une immunodéficience (la résistance aux maladies infectieuses est alors réduite),
 - un trouble sanguin.

Les préparations de méthotrexate et les diluants qui contiennent un agent de conservation ne doivent pas être administrés par voie intrathécale (injection dans le canal ou le liquide rachidien) ou intraventriculaire (injection dans un ventricule) ni à une dose élevée.

Ingrédient médicamenteux :

Méthotrexate.

Ingrédients non médicamenteux importants :

- Comprimés : amidon de maïs, lactose et stéarate de magnésium; les comprimés ne contiennent aucun colorant.
- Injection : alcool benzylique, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Formes posologiques:

- Comprimés : 2,5 mg.
- Injection : 25 mg/mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le méthotrexate doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration d'antimétabolites.

- La solution injectable de méthotrexate contient de l'alcool benzylique et ne doit pas être administrée par voie intrathécale ou intraventriculaire ni à une dose élevée.
- Le méthotrexate peut causer des réactions toxiques graves, parfois mortelles.
- Le méthotrexate peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître quand il est administré à une femme enceinte. Les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ne doivent pas prendre de méthotrexate.

Avant de prendre ce médicament

Consultez votre médecin avant de commencer à prendre le méthotrexate si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- Vous avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique au méthotrexate.
- Vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Le méthotrexate peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître. Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par le méthotrexate et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament. Le méthotrexate est susceptible de provoquer une stérilité (infertilité), qui peut être permanente. Ne manquez pas d'en discuter avec votre médecin avant de prendre le méthotrexate. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant le traitement par le méthotrexate.

- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Le méthotrexate peut causer de graves effets secondaires. N'allaitez pas pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- Vous avez des problèmes de poumon.
- Vous avez un problème de système immunitaire ou des infections.
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels que des vomissements, la diarrhée, des lésions ou une inflammation dans la bouche, un ulcère ou une colite (inflammation de l'intestin).
- Vous avez une maladie de peau.
- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.

Le méthotrexate augmente la sensibilité à la lumière du soleil. Évitez l'exposition au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire pendant votre traitement.

Précautions à prendre

- Ne prenez pas le méthotrexate tous les jours et n'en prenez pas plus que la dose prescrite. Le méthotrexate peut causer de graves réactions toxiques, parfois mortelles.
- Ne consommez pas d'alcool.
- Ne conduisez pas une automobile et ne faites pas fonctionner de machines avant de savoir comment le méthotrexate vous affecte puisqu'il peut causer des étourdissements et la fatigue.
- Buvez plus de liquide pour prévenir les problèmes de rein.
- Faites analyser régulièrement votre sang pour réduire le risque d'infection ou de saignement. Le méthotrexate peut faire baisser le nombre de globules blancs, ce qui augmente le risque d'infection ou de saignement.
- Consultez votre médecin si vous avez besoin d'un vaccin. Les vaccins vivants peuvent causer de graves infections. Évitez les vaccins vivants et tout contact avec une personne ayant reçu un vaccin vivant car votre capacité de lutter contre une infection (système immunitaire) est amoindrie pendant le traitement par le méthotrexate.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin et votre pharmacien des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, des vitamines et des plantes médicinales que vous prenez ou avez pris récemment. Le méthotrexate peut interagir avec les médicaments suivants :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique ou AAS),
- les médicaments qui peuvent endommager le foie (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes),
- la phénylbutazone,
- la phénytoïne (pour traiter les crises convulsives),
- le probénécide,
- l'amphotéricine B (qui peut endommager les reins),
- certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et la ciprofloxacine,

- la théophylline,
- la mercaptopurine,
- l'acide folique ou l'acide folinique,
- la cytarabine,
- la radiothérapie.

Les aliments, notamment le lait, réduisent l'absorption du méthotrexate quand il est pris par la bouche.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez le méthotrexate exactement tel que prescrit par votre médecin; n'en prenez pas plus, ni moins, ni plus souvent qu'il ne vous l'a indiqué. La quantité exacte de médicament dont vous avez besoin a été déterminée soigneusement. En prendre trop peut augmenter la possibilité d'effets secondaires, mais ne pas en prendre suffisamment risque de compromettre l'amélioration de votre état. Consultez votre médecin si vous ne savez pas au juste comment prendre votre médicament.

- **La plupart des patients prennent le méthotrexate une fois par semaine; la dose prescrite est prise un seul jour de la semaine.**
- **Dans certains cas, le professionnel de la santé demande à son patient de prendre 3 doses de méthotrexate à 12 heures d'intervalle, et ce, une fois par semaine; le patient ne doit pas prendre plus de 3 doses par semaine.**
- **Le méthotrexate n'est jamais pris tous les jours.**
- **La prise de méthotrexate une fois par jour ou à une dose supérieure à la dose prescrite peut provoquer de graves complications, qui nécessitent souvent l'hospitalisation et qui entraînent parfois la mort. Prendre même un peu de méthotrexate tous les jours pendant moins d'une semaine peut causer de graves conséquences, y compris la mort.**
- Choisissez le jour de la semaine où vous aurez le plus de chances de vous souvenir de prendre le méthotrexate et prenez-le ce jour-là chaque semaine.
- Chaque fois que vous faites exécuter votre ordonnance, vérifiez si la dose ou le nombre de comprimés à prendre ont changé.

Le méthotrexate est souvent administré conjointement avec d'autres médicaments. Si vous devez prendre plus d'un médicament, assurez-vous de prendre chacun d'eux au moment recommandé et de ne pas les mélanger. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous suggérer une méthode pour vous souvenir du moment précis auquel prendre chacun de vos médicaments.

Pendant votre traitement au méthotrexate, votre médecin vous demandera peut-être de boire plus de liquide afin d'uriner plus abondamment. Cela favorisera l'élimination du médicament et préviendra les troubles rénaux afin d'assurer le bon fonctionnement de vos reins.

Si vous vomissez peu de temps après avoir pris une dose de méthotrexate, consultez votre médecin. Il vous dira si vous devez

reprendre cette dose ou attendre le moment prévu pour la prochaine dose.

Posologie habituelle :

On ne prescrit pas la même dose de méthotrexate à tous les patients. La dose prescrite dépend d'un certain nombre de facteurs, entre autres le motif de la prescription du médicament, le poids du patient, le mode d'administration du médicament (soit par voie orale ou par injection), et la nécessité, ou non, de prendre d'autres médicaments en même temps. Si vous prenez ou recevez du méthotrexate à la maison, suivez les instructions de votre médecin ou les directives imprimées sur l'étiquette. Pour toute question concernant la dose adéquate de méthotrexate, renseignez-vous auprès de votre médecin.

Surdose :

- Téléphonnez à votre médecin, rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près ou appelez un centre antipoison immédiatement.
- Faites-le même si vous ne ressentez aucun malaise.
- Apportez toujours avec vous le flacon étiqueté de votre médicament, même s'il est vide.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié de prendre une dose, communiquez avec votre médecin pour savoir quoi faire.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

En plus des effets voulus, les médicaments comme le méthotrexate produisent parfois des effets indésirables. Il se peut aussi qu'en raison de leur mode d'action sur l'organisme, ces médicaments causent d'autres effets indésirables susceptibles de se manifester des mois ou des années après l'arrêt du traitement. Ces effets éloignés dans le temps peuvent comprendre certains types de cancer, comme la leucémie. Informez-vous de la possibilité de ces effets auprès de votre médecin.

Le méthotrexate cause souvent des nausées et des vomissements. Même si vous avez mal au cœur, ne cessez pas de prendre ce médicament avant d'avoir consulté votre médecin. Demandez-lui comment réduire ces effets.

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent :

- Estomac dérangé, mal au ventre, vomissements, nausées, perte d'appétit, étourdissements, frissons et fièvre, diarrhée ou plaies sur les lèvres ou dans la bouche.
- Chute du nombre de globules blancs, ce qui peut réduire votre résistance aux infections et augmenter vos risques de présenter des feux sauvages, un empoisonnement du sang ou un gonflement des vaisseaux sanguins.
- Fatigue.

Les effets indésirables moins fréquents sont :

- Maux de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, tintement d'oreilles, douleur aux yeux, éruptions cutanées, augmentation de la sensibilité aux rayons du soleil ou perte de poids inexplicquée.

- Chute du nombre d'autres types de cellules sanguines, ce qui peut accroître vos risques d'ecchymoses (bleus), d'hémorragie ou de fatigue.
- Altération des poumons.
- Effets nocifs pour l'enfant à naître.
- Convulsions.

En de rares occasions, le méthotrexate peut causer d'autres effets secondaires, dont :

- Altération du foie ou des reins, difficulté à uriner ou douleur au moment d'uriner, douleur au bas du dos ou dans le côté, sang dans les urines ou les selles, urines foncées.
- Crises d'épilepsie, vision trouble, cécité de brève durée.
- Somnolence, faiblesse.
- Voix rauque.
- Vomissements teintés de sang, selles noires et gluantes ou présence de minuscules points rouges sur la peau.
- Rougissement ou blanchissement de la peau, acné, furoncles (familièrement appelés « clous »), jaunissement et démangeaison de la peau ou des yeux.
- Impuissance ou perte d'intérêt pour le sexe, diminution de la fécondité, fausse couche.
- Diabète, fragilité des os, douleurs musculaires et articulaires.
- Faible tension artérielle.
- Ulcères gastro-intestinaux.

Encore plus rarement, il peut causer :

- Éruption cutanée et autres troubles de la peau.
- Cancer des ganglions lymphatiques, mort subite.
- Graves réactions allergiques.
- Leucoencéphalopathie.
- Lésions au cœur.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales ou ulcères de la bouche.			✓
	Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes.		✓	
Peu fréquent	Douleur thoracique, toux, essoufflement ou fièvre.			✓

	Saignement ou ecchymoses inhabituels.			✓
	Maux de tête intenses.			✓
Rare	Signes de réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, évanouissement, pulsations cardiaques rapides, essoufflement, ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue.			✓
	Difficulté à uriner ou douleur au moment d'uriner, douleur au bas du dos ou dans le côté, sang dans les urines ou les selles, urines foncées.		✓	
	Jaunissement des yeux ou de la peau.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise du méthotrexate, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Pour entreposer ce médicament :

- Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne manipulez pas du méthotrexate si vous êtes enceinte ou avec l'intention de l'être.
- Conservez-le à la température ambiante, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Évitez le gel de la préparation injectable de méthotrexate.
- Ne gardez pas les comprimés de méthotrexate dans la salle de bain, ni près de l'évier de la cuisine, ni dans un autre endroit humide. La chaleur ou l'humidité peuvent entraîner la détérioration du médicament.
- Ne conservez pas vos médicaments s'ils sont périmés ou si vous n'en avez plus besoin. Assurez-vous que les médicaments mis au rebut soient hors de la portée des enfants.
- Demandez à votre pharmacien quoi faire avec les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Par le programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires inattendus et graves des médicaments pour en surveiller l'innocuité. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés, associés à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone au numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789

- par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en consultant le site suivant :

www.Pfizer.ca

ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au : 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 21 avril 2011.