

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr<sup>ps</sup>-METHOTREXATE**  
Méthotrexate, comprimés USP  
2,5 mg de méthotrexate (sous forme de méthotrexate disodique)

**ATC Code: L01BA01**

**Antimétabolite**

**PHARMASCIENCE INC.**  
6111 Royalmount Ave., Suite 100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

**Date de révision :**  
16 mai 2019

**Numéro de contrôle : 224788**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	26
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	35
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	38
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....	38
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	40
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	41
ÉTUDES CLINIQUES .....	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	42
TOXICOLOGIE.....	44
RÉFÉRENCES.....	46
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b> .....	51

**Pr pms-METHOTREXATE**  
Méthotrexate, comprimés USP

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement</b>
Orale	Comprimés : 2,5 mg de méthotrexate (sous forme de méthotrexate disodique)	Lactose <i>Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

pms-METHOTREXATE (méthotrexate) est indiqué dans le traitement de maladies néoplasiques :

- Choriocarcinome : méthotrexate en chimiothérapie unique ou en association avec d'autres médicaments.
- 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.
- 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.

pms-METHOTREXATE comme antirhumatismal modificateur de la maladie (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 ( $\geq 65$ ans)**

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale 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 (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez le jeune patient, sauf pour la chimiothérapie du cancer. Par conséquent, pms-METHOTREXATE ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

## **CONTRE-INDICATIONS**

pms-METHOTREXATE est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant (pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave;
- 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;
- chez les femmes en mesure de procréer avant d'avoir exclu une grossesse;
- chez les mères qui allaitent;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, d'une maladie hépatique alcoolique ou d'une maladie hépatique chronique;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou confirmés par le laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombocytopénie ou une anémie grave;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris une maladie rénale en phase terminale avec ou sans dialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Populations particulières et DOSAGE ET ADMINISTRATION, Population particulières).

- en cas d'anesthésie par protoxyde d'azote (*voir* MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Fonction rénale, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

## 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 pms-METHOTREXATE en raison de la possibilité de réactions toxiques graves (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- On a signalé des cas de mort fœtale ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). Par conséquent, son emploi est contre-indiqué chez les femmes en mesure de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et chez les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (*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 et que si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité mortelle.

À cause des possibilités de réactions toxiques graves (qui peuvent être mortelles), pms-METHOTREXATE ne doit être employé que pour le traitement de maladies néoplasiques (selon les indications), ou en présence de formes graves, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde qui répondent mal à d'autres modalités de traitement. Le médecin doit informer le patient des risques d'un tel traitement et le patient doit être mis sous surveillance constante.

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 par pms-METHOTREXATE. 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 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.

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 pms-METHOTREXATE (habituellement à dose élevée) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La toxicité pour la moelle osseuse et les muqueuses dépend de la dose et de la durée d'exposition à des taux élevés ( $> 2$  fois  $10^{-8}$  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 (2 fois  $10^{-8}$  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 pms-METHOTREXATE en concomitance avec une radiothérapie augmente peut-être le risque de nécrose des tissus mous ou d'ostéonécrose.

On doit employer pms-METHOTREXATE avec beaucoup de circonspection en présence de débilité.

L'emploi des schémas posologiques comportant de fortes doses de méthotrexate ( $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>) qui sont recommandés en cas d'ostéosarcome impose la plus grande vigilance. Pour l'heure, ces schémas posologiques ne sont utilisés qu'à des fins expérimentales dans le cas d'autres maladies néoplasiques, et on n'a pas encore établi les bienfaits thérapeutiques qu'ils pourraient procurer.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant une faible dose de méthotrexate. Ces lymphomes sont susceptibles de régresser à la suite du retrait du méthotrexate sans qu'un traitement soit nécessaire.

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 (*voir TOXICOLOGIE*).

### **Appareil digestif**

En présence de vomissements, de diarrhée ou d'une stomatite entraînant la déshydratation, il faut interrompre le traitement par pms-METHOTREXATE 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. pms-METHOTREXATE doit être utilisé avec une prudence extrême en présence d'ulcère gastro-duodéal ou de colite ulcéreuse.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des doses élevées de méthotrexate à des patients qui reçoivent un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), car l'utilisation concomitante du méthotrexate (principalement à dose élevée) et d'IPP comme l'oméprazole, l'esoméprazole et le pantoprazole peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydrométhotrexate, et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

### **Hématologie**

Il faut user de prudence si l'on emploie pms-METHOTREXATE 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. Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (N = 128), la leucopénie (formule leucocytaire < 3 000/mm<sup>3</sup>) a été observée chez deux patients, la thrombocytopénie (formule plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup>) chez six patients et la pancytopenie chez deux patients.

Les nadirs des plaquettes, des leucocytes et des neutrophiles circulants se manifestent entre le 5<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> jour suivant l'administration d'un bolus intraveineux (suivis de 14 à 28 jours de récupération). Occasionnellement, le nombre de leucocytes et de neutrophiles peut atteindre deux nadirs; le premier entre le 4<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour et le deuxième entre le 12<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour, suivis d'une récupération. On peut s'attendre à des séquelles cliniques comme de la fièvre, des infections et des hémorragies à divers endroits dans l'organisme.

Dans les cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, on doit abandonner immédiatement le

traitement au pms-METHOTREXATE si la numération globulaire baisse de façon importante. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut maintenir le traitement au pms-METHOTREXATE 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 (élévation du taux des transaminases) et chronique (fibrose et cirrhose). 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 par pms-METHOTREXATE, 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. pms-METHOTREXATE 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 par pms-METHOTREXATE, 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 par pms-METHOTREXATE 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, d'anomalies persistantes dans les tests hépatiques ou d'hépatite B ou C chronique. 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 par pms-METHOTREXATE 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 de la fonction hépatique 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 par pms-METHOTREXATE.

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**

pms-METHOTREXATE doit être employé avec d'innombrables précautions en présence d'une infection active, et il est contre-indiqué chez les patients dont le syndrome d'immunodéficience est manifeste ou appuyé par des résultats de laboratoire (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

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. L'hypogammaglobulinémie a rarement été signalée.

## **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 du méthotrexate par voie intraveineuse (1 g/m<sup>2</sup>). 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 pms-METHOTREXATE 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 pms-METHOTREXATE 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.

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 administrée par voie intraveineuse.

## **Fonction rénale**

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, y compris une maladie rénale en phase terminale avec ou sans dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS et DOSAGE ET ADMINISTRATION, Population particulières). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, le traitement par pms-METHOTREXATE 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. Les doses élevées de méthotrexate utilisées pour le traitement de l'ostéosarcome peuvent causer des dommages aux reins pouvant mener à une insuffisance rénale. 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.

Des néphrites ont été reportées avec une coadministration avec l'anesthésie au protoxyde d'azote chez des patients arthritiques (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

## **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 qui 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.

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*.

Un cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire a été rapporté suite à l'utilisation du méthotrexate. Cet événement peut également être associé à une vasculite et à d'autres comorbidités. Des investigations rapides doivent être envisagées lorsqu'une hémorragie alvéolaire pulmonaire est suspectée afin de confirmer le diagnostic.

## **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*). 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 (*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 ou intraveineuse. 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, de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis. 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**

pms-METHOTREXATE est contre-indiqué chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (*voir* CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes) 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. Des cas de baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain ont été signalés pendant le traitement et durant une courte période après la cessation du traitement. Le méthotrexate peut causer la mort fœtale, une embryotoxicité, un avortement et des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

pms-METHOTREXATE est contre-indiqué chez les femmes 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 (*voir* CONTRE-INDICATIONS). 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. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par pms-METHOTREXATE, tant les hommes que les femmes.

### **Femmes qui allaitent**

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

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les jeunes patients, sauf pour la chimiothérapie du cancer.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

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

### **Insuffisance rénale**

pms-METHOTREXATE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (*voir* CONTRE-INDICATIONS et DOSAGE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

## Surveillance et examens de laboratoire

### Généralités

Les patients traités par pms-METHOTREXATE doivent être informés des signes et des symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler promptement tout effet toxique. La surveillance des taux plasmatiques de méthotrexate peut considérablement réduire la toxicité et la mortalité parce qu'elle permet l'ajustement des doses de méthotrexate et la mise en œuvre de mesures de sauvetage appropriées. Les patients sujets aux états suivants : épanchement pleural, ascite, 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 surveillance des concentrations de méthotrexate doit comprendre des dosages du médicament 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).

L'évaluation initiale doit comporter un hémogramme comprenant les formules leucocytaire et plaquettaire, les enzymes hépatiques, les tests de l'exploration fonctionnelle du rein et une radiographie thoracique. 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.

### **Pendant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis, il convient de surveiller :**

- **Fonction hématologique :** On recommande d'effectuer des analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Fonction hépatique :** Une biopsie systématique du foie n'est pas indiquée préalablement à un traitement par pms-METHOTREXATE. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant l'instauration du traitement par pms-METHOTREXATE et répétés tous les un à deux mois 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 par pms- METHOTREXATE. 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.
- **Fonction rénale :** La fonction rénale doit être surveillée tous les un à deux mois.

- **Appareil respiratoire :** Les tests de la fonction pulmonaire ont leur utilité si on soupçonne une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate (p. ex., pneumonie interstitielle), en particulier si on peut avoir accès aux valeurs initiales.

**Durant le traitement d'une maladie néoplasique :**

**Une surveillance hématologique, hépatique, rénale et respiratoire plus fréquente qu'à l'accoutumée est habituellement indiquée pendant un traitement antinéoplasique.**

## **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. 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 induite, les frissons et la fièvre, les étourdissements et l'affaiblissement de la résistance à l'infection. L'ulcération de la muqueuse buccale constitue généralement le premier signe de toxicité.

### **Effets indésirables selon l'organe en cause**

*Troubles sanguins et lymphatiques :*

On a observé des cas de leucopénie, d'anémie, d'anémie aplasique, de thrombopénie, de pancytopénie, d'agranulocytose, de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de neutropénie et d'éosinophilie.

*Troubles cardiaques :*

Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas)

<i>Troubles oculaires :</i>	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissement, diarrhée, hématurie, hématochéque, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite.
<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</i>	Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique
<i>Infections :</i>	On a rapporté d'autres infections, dont la nocardiose, l'histoplasmosse, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection à cytomégalo virus, y compris la pneumonie.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Diabète

*Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux :*

Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose

*Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes) :*

Syndrome de lyse tumorale. 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.

*Troubles du système nerveux :*

Augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence et troubles du langage, y compris dysarthrie et aphasie; l'hémi-parésie, la parésie et les convulsions. 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 rénaux et urinaires :*

Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale graves, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a également observé des cas de protéinurie.

*Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires :*

Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire,

troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie, stérilité, avortement, anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance.

*Troubles respiratoires,  
thoraciques et  
médiastinaux :*

Pneumonie, alvéolite/pneumonite interstitielle souvent associée à une éosinophilie, fibrose pulmonaire, hémorragie alvéolaire pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, épanchement pleural. À l'occasion, on a signalé des cas de : dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, fibrose respiratoire, pharyngite, bronchopneumopathie chronique obstructive et alvéolite.

*Troubles cutanés :*

Érythème, prurit, photosensibilité, pétéchies, perte de cheveux, nécrose cutanée, dermatite exfoliatrice, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, zona, vasculite, urticaire, changements de pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), furonculose et télangiectasie. Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux.

*Troubles vasculaires :*

Hypotension et cas de thromboembolie (comprenant thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, thrombophlébite et embolie pulmonaire), vasculite.

#### **Effets indésirables signalés en présence de la polyarthrite rhumatoïde :**

- Alopécie (fréquent)
- Diarrhée (fréquent)
- Étourdissements (fréquent)
- Enzymes hépatiques élevées (très fréquent)
- Leucopénie (fréquent)
- Nausées/vomissements (très fréquent)
- Pancytopénie (fréquent)
- Éruption cutanée/prurit/dermatite (fréquent)
- Stomatite (fréquent)
- Thrombocytopénie (fréquent)

**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**

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire.

**Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**

Comme ces réactions ont été signalées volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, on ne peut pas estimer leur fréquence avec précision ni déterminer s'il y a une relation causale avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance sur le méthotrexate :

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Infections (y compris des cas de septicémie mortelle), pneumonie, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite herpétique, herpès disséminé, infection à cytomégalovirus (y compris la pneumonie à cytomégalovirus), réactivation d'une hépatite B et aggravation d'une hépatite C.
Troubles sanguins et lymphatiques	Agranulocytose, pancytopénie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie et troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), éosinophilie, anémie mégaloblastique, thrombose d'une veine rénale, lymphome, anémie aplasique, hypogammaglobulinémie
Troubles du système nerveux	Élévation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paraplégie, stupeur, ataxie, démence, étourdissements, paresthésie
Troubles respiratoires, thoraciques et	Pneumonie interstitielle chronique, alvéolite,

médiastinaux	dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, toux, épanchement pleural
Troubles gastro-intestinaux	Perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite, nausées, pancréatite
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, dermatite, pétéchies
Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux	Ostéonécrose
Troubles rénaux et urinaires	Protéinurie
Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux	Mort fœtale, avortement
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Dysfonction urogénitale
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Pyrexie, frissons, malaise, fatigue, réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	Diabète
Troubles de la fonction visuelle	Diminution de l'acuité visuelle/cécité transitoire

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses sérieuses**

L'anesthésie par protoxyde d'azote avec le méthotrexate est contre-indiquée (*voir* CONTRE-INDICATIONS, MISES A JOUR ET PRECAUTIONS, Système rénal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

### **Aperçu**

Chez l'adulte, l'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers. 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. 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. Des études menées en

laboratoire démontrent que différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent déplacer le méthotrexate de sa liaison avec l'albumine plasmatique.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les AINS ne doivent pas être administrés avant ou en concomitance avec des doses élevées de méthotrexate. Après l'administration concomitante de méthotrexate à dose élevée et d'AINS, on a fait état de décès causés par une toxicité hématologique (incluant une myélodépression et une anémie aplasique) ou gastro-intestinale grave provoquée par une élévation de la concentration sérique de méthotrexate et son maintien à un taux élevé. 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.

La prudence s'impose lorsque des AINS et des salicylates sont administrés en concomitance avec de faibles doses de méthotrexate. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde traités au méthotrexate, on n'a pas exploré à fond la possibilité d'augmentation de la toxicité avec l'emploi concomitant d'AINS, dont les salicylates. 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.

#### **Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)**

L'administration concomitante de méthotrexate et de sels d'or, de pénicillamine, d'hydroxychloroquine ou de sulfasalazine n'a pas fait l'objet d'étude; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.

#### **Amiodarone**

L'administration d'amiodarone à des patients recevant du méthotrexate pour le traitement d'un psoriasis a entraîné l'ulcération de lésions cutanées.

#### **L-asparaginase**

On a observé que la L-asparaginase s'oppose aux effets du méthotrexate.

#### **Diurétiques**

On a observé une suppression de la moelle osseuse et une diminution des taux de folates à la suite de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.

#### **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 d'autres agents thérapeutiques fortement liés aux protéines plasmatiques, comme les sulfamides hypoglycémifiants, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides et certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristinamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

### **Culot globulaire**

**La prudence est de mise lorsque des globules rouges concentrés (culot globulaire) et le méthotrexate sont administrés en mode simultané. On a observé une augmentation de la toxicité chez les patients ayant reçu une perfusion de méthotrexate sur 24 heures et des transfusions subséquentes, probablement en raison des concentrations sériques élevées de méthotrexate pendant une période prolongée.**

### **Probénécide**

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

### **Inhibiteurs de la pompe à protons**

La prudence s'impose lorsque le méthotrexate à dose élevée est administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à proton (IPP). L'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate à des doses élevées doit être évitée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Selon des rapports de cas et des résultats publiés d'études pharmacocinétiques menées dans la population, l'utilisation concomitante de certains IPP, comme l'oméprazole, l'esoméprazole ou le pantoprazole, et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydrométhotrexate, et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Deux de ces rapports de cas ont révélé un retard de l'élimination du méthotrexate après la coadministration de méthotrexate à dose élevée et d'IPP, ce qui n'a pas été le cas lors de la coadministration du méthotrexate avec de la ranitidine. Toutefois, on n'a pas étudié les interactions entre le méthotrexate et la ranitidine de façon formelle.

### **Puvathérapie (psoralène et rayons ultraviolets A)**

**On a signalé des cas de cancers de la peau chez des patients atteints de psoriasis ou de mycosis fongique (un lymphome T cutané) recevant du méthotrexate et une PUVAthérapie.**

### **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.

### **Protoxyde d'azote**

L'anesthésie par protoxyde d'azote potentialise les effets du méthotrexate sur le métabolisme des folates, ce qui provoque une myélosuppression, une stomatite graves et imprévisibles, une neurotoxicité (avec administration intrathécale du méthotrexate) et une néphrite (*voir* CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Système rénal). En cas d'une administration concomitante accidentelle, un traitement de sauvetage par le leucovorin peut atténuer ces effets.

### **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. L'emploi concomitant de méthotrexate et de pénicillines doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

### **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 myélocytopénie 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. L'usage concomitant de l'antiprotozoaire *pyriméthamine* peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'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. 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 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'alopécie 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 pms-METHOTREXATE et un autre agent potentiellement hépatotoxique (p. ex. léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) au cas où le risque d'hépatotoxicité serait accru.

### **Cytarabine et autres agents cytotoxiques**

L'administration de méthotrexate en concomitance avec de la cytarabine par voie intraveineuse 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). L'administration concomitante de méthotrexate et d'autres agents cytotoxiques n'a pas fait l'objet d'études; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-plante médicinale**

L'effet des plantes médicinales sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'a pas été étudié.

### **Interactions du médicament sur les examens de laboratoire**

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

### **Interactions du médicament sur le mode de vie**

L'emploi du pms-METHOTREXATE avec de l'alcool est contre-indiqué (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Certains effets du méthotrexate (p. ex., les étourdissements et la fatigue) peuvent nuire à la capacité de conduire un véhicule ou d'actionner une machine.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

#### **Maladies néoplasiques**

- 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 doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement antinéoplasique. Les posologies types dont on fait état dans la documentation pour le traitement de tumeurs malignes sont énumérées dans la section qui suit.

#### **Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde**

- Le patient devrait être informé de tous les risques possibles et demeurer sous la surveillance constante du médecin (*voir* 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.
- 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.

### Posologie recommandée et ajustement posologique

#### **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).

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 à raison de 40 à 50 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine ou de 15 à 20 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### **Choriocarcinome et autres maladies trophoblastiques similaires**

Le méthotrexate est administré par voie orale 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 ( $\square$ -HCG), qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 heures, habituellement après la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> 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  $\square$ -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 pms-METHOTREXATE 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 pms-METHOTREXATE, 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.

### **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.

### **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/m<sup>2</sup> en association avec 60 mg/m<sup>2</sup> 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, pour une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m<sup>2</sup>. Si malgré tout il y a récive, 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.

### **Psoriasis**

Schémas posologiques initiaux recommandés :

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

Il convient d'ajuster progressivement la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique optimale, mais habituellement on ne devrait pas dépasser 25 mg par semaine.

Une fois la réponse clinique optimale obtenue, on doit réduire la dose de manière à administrer la plus petite dose efficace et à prévoir la plus longue période de repos possible.

### **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 clinique 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. Une fois que la réponse thérapeutique souhaitée a été obtenue, on doit réduire graduellement la dose de manière à administrer la plus faible dose d'entretien qui soit efficace. La durée optimale du traitement est inconnue; des données restreintes provenant d'études de longue durée révèlent que l'amélioration clinique initiale s'est maintenue pendant au moins 2 ans au fil du traitement.

### **Populations particulières**

#### **Insuffisance rénale**

**Le méthotrexate est excrété dans une grande mesure par les reins; par conséquent, le médecin devra peut-être ajuster la dose pour éviter l'accumulation de ce médicament chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Les doses initiales recommandées en cas d'insuffisance rénale sont présentées dans le tableau ci-dessous; d'autres ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires en raison de la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les sujets. pms-METHOTREXATE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS).**

**Tableau 1 : Ajustement posologique pour les insuffisants rénaux**

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

### **Enfants (< 18 ans)**

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du méthotrexate chez l'enfant, sauf pour la chimiothérapie antinéoplasique (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité. Le **tableau 1** présente les doses réduites recommandées en cas d'insuffisance rénale chez les patients cancéreux.

### **Dose oubliée**

Si le patient a oublié de prendre une dose, il doit communiquer avec son médecin pour obtenir des directives.

## **SURDOSAGE**

Le surdosage de méthotrexate est survenu avec l'administration par voie orale.

Les cas de surdosage par voie orale indiquent une administration quotidienne accidentelle plutôt qu'hebdomadaire. Les symptômes habituellement signalés 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. Il y a eu des cas de décès à la suite d'un surdosage chronique en cas d'auto-administration du méthotrexate par les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. 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. 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.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## **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 supérieurs 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 2 heures chez les adultes et 0,67 à 4 heures chez les enfants. 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**

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, et les concentrations les plus élevées sont observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. 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**

À faible dose, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme significatif; après un traitement à doses élevées, 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.

### **Excrétion**

L'excrétion rénale constitue la voie principale d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration. La clairance totale est d'en moyenne 12 L/h, avec une variation interindividuelle

considérable.

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/m<sup>2</sup>).

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.

#### **Enfants**

Chez l'enfant atteint de leucémie, l'absorption du méthotrexate administré par voie orale semble également dépendre de la dose et 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<sub>max</sub> : de 0,11 à 2,3 mcmmol après une dose de 20 mg/m<sup>2</sup>). On a aussi noté une grande variabilité interindividuelle du temps mis pour atteindre la concentration maximale (T<sub>max</sub> : de 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m<sup>2</sup>) et dans la fraction de la dose absorbée. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m<sup>2</sup> est nettement moindre que celle des doses inférieures.

Chez les enfants recevant du méthotrexate pour le traitement d'une leucémie lymphoblastique aiguë (de 6,3 à 30 mg/m<sup>2</sup>), on a observé que la demi-vie d'élimination terminale variait de 0,7 à 5,8 heures.

#### **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 hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité.

#### **Insuffisance rénale**

Comme l'élimination rénale du méthotrexate constitue la principale voie d'excrétion – de 80 à 90 % des doses quotidiennes uniques de méthotrexate est excrétée par les reins en 24 heures –, il y a rétention du méthotrexate en présence d'insuffisance rénale, et le médicament peut alors s'accumuler rapidement dans le sérum et les cellules tissulaires. Par conséquent, le médecin devra peut-être ajuster la dose pour éviter l'accumulation de ce médicament chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

### **Insuffisance hépatique**

L'excrétion hépatique du méthotrexate est faible. Toutefois, les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité de médicament pendant longtemps, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Des précautions spéciales sont à prendre en présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistantes.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

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

Conserver les comprimés de méthotrexate entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

### **PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

**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.**

**Manipulation et mise au rebut : De bonnes pratiques médicales minimiseront l'exposition des personnes appelées à manipuler fréquemment le médicament.**

#### **Manipulation :**

1. Le méthotrexate n'a pas de propriétés vésicantes et ne manifeste 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. 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. 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.

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**

### **Formes posologiques et conditionnement**

Chaque comprimé rond, jaune et sécable, gravé « 2,5 » et « M1 », renferme 2,5 mg de méthotrexate (sous forme de méthotrexate disodique). Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées.

### **Composition**

Ingrédient médicamenteux : Méthotrexate

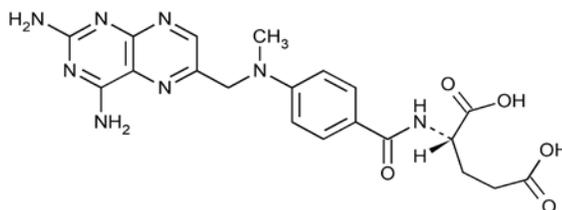
Ingrédients non médicamenteux : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

## 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 : C<sub>20</sub> H<sub>22</sub> N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (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 C<sub>20</sub> H<sub>22</sub> N<sub>8</sub> O<sub>5</sub>, 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.

## ÉTUDES CLINIQUES

Les indications de pms-METHOTREXATE ont été approuvées sur la base des essais cliniques qui ont été menés sur l'efficacité et l'innocuité de ce médicament. Aucune étude clinique sur pms-METHOTREXATE n'a été menée récemment.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique chez l'humain

#### **Absorption**

L'administration orale du méthotrexate est absorbée rapidement en général, mais pas chez tous les patients et atteint un pic de niveau de sérum entre 1 à 2 heures chez les adultes. Une absorption orale peut apparaître à être une dose dépendante. Les concentrations sériques maximales sont atteintes en une à cinq heures. Administré à des doses de 30 mg/m<sup>2</sup> ou moins, le méthotrexate est généralement bien absorbé et sa biodisponibilité moyenne est de 60 %. L'absorption de doses supérieures à 80 mg/m<sup>2</sup> 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  $\mu\text{mol}$  après une dose de 20 mg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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  $\mu\text{mol}$ , 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/m<sup>2</sup>). 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 (DL50) du méthotrexate est de 65 à 70 mg/kg lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse. La dose de 50 mg/kg s'est révélée mortelle chez le chien. Après une seule dose, les principales cibles du méthotrexate étaient le système hématolymphopoïétique et le tube digestif.

Chez le rat, la toxicité aiguë (DL50) était de 180 mg/kg par voie orale et de 58 mg/kg par voie sous-cutanée. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate a augmenté avec l'âge. On a étudié les effets toxiques après l'administration répétée de méthotrexate chez la souris et le rat. Les principales cibles du méthotrexate chez ces espèces animales ont été le système hématolymphopoïétique, le tube digestif, les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate administré de façon prolongée a augmenté avec l'âge.

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 (plasmatisques). 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  $2 \times 10^{-8}$  mol la concentration plasmatisque critique. Ces deux facteurs doivent être dépassés pour observer des effets toxiques dans ces organes.

Des doses de méthotrexate qui font augmenter les concentrations plasmatisques à un niveau supérieur à  $2 \times 10^{-8}$  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.

## RÉFÉRENCES

### 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 Repts*. 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. Résumé. *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. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. *Dermatology Digest.* 1973; 12:49-53.
29. Weinstein GD and Velasco J. Selective Action of Methotrexate on Psoriatic Epidermal Cells. *J of Investigative Dermatology.* 1972; 59:121-127.

30. Coe RO and Bull FE. Cirrhosis Associated with Methotrexate Treatment of Psoriasis. *JAMA*. 1968; 206:1515-1520.
31. Weinstein CD, *et al.* Cooperative Study. Psoriasis-Liver Methotrexate Interactions. *Arch Derm.* 1973; 108:36-42.
32. 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)**

33. Adams JD and Hunter GA. Drug interaction in psoriasis. *Aust J Derm.* 1976; 17:3940.
34. Bloom EJ *et al.* Delayed clearance (CL) of Methotrexate (MTX) associated with antibiotics and anti-inflammatory agents. Résumé. *Clin Res.* 1986; 34, No. 2:560A.
35. Daly H. *et al.* Interaction between Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1986; 557.
36. Daly H, *et al.* Methotrexate toxicity precipitated by azapropazone. *Br J Derm.* 1986; 114:733-735.
37. Doolittle GC, *et al.* Early-onset pancytopenia in two patients with rheumatoid arthritis receiving low-dose Methotrexate. Résumé 15C. *Art. Rheum* 1987; 30:S19, 1 Suppl.
38. 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.
39. Gabrielli A, *et al.* Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lettre. *Br Med J.* 1987; 294:776.
40. Maiche AI. Acute renal failure due to concomitant action of Methotrexate and Indomethacin. Lettre. *Lancet.* 1986; 1390.
41. Mandel MA. The synergistic effect of salicylates on Methotrexate toxicity. *Plastic and Reconstructive Surg.* 1976; 733-737.
42. Singh RR, *et al.* Fatal interaction between Methotrexate and Naproxen. Lettre. *Lancet.* 1986; 1390.
43. 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**

44. 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**

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

### **Généralités**

46. 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.
47. Goodman TA, *et al.* Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1994; 20(2):513-28.
48. Tett SE, *et al.* Use of Methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. *Drugs & Aging*. 1996; 9(6):458-71.
49. Said S, *et al.* Systemic treatment: Methotrexate. *Clinics in Dermatology*. 1997; 15(5):781-97.
50. Evans WE, *et al.* *Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring*, 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver WA, 1992.
51. Green JA, *et al.* Drug interactions with cytotoxic agents. *Cancer Topics*. 1990; 7(11); 126-128.
52. 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.
53. 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).
54. 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.
55. Glynn Barnhart AM, *et al.* Effect of Methotrexate on prednisolone and theophylline pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1990; 10(3):255.
56. 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.
57. Worthley S, McNeil J. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22:335-337.
58. Renard D, Westhovens R, Vandenbussche E, *et al.* Reversible posterior leukoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol*. 2004; 251:226- 228.

59. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, *et al.* Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol.* 2007; 14:309- 314.
60. Courrier électronique de Yasuo Sugano, Labeling Group, PV Dept. Medical Affairs, WKK; 1er août 2008.
61. 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.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### **Pr**pms-METHOTREXATE (Comprimés de méthotrexate, USP)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre pms-METHOTREXATE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé, de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur pms-METHOTREXATE sont disponibles.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Pourquoi utilise-t-on le méthotrexate?

pms-METHOTREXATE appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antimétabolites. On l'administre pour le traitement de certains types de cancers, du psoriasis grave et de la polyarthrite rhumatoïde grave.

#### Comment le méthotrexate agit-il?

pms-METHOTREXATE 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 agit sur les cellules inflammatoires qui causent l'enflure des articulations. L'administration de pms-METHOTREXATE permet de maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais ne les guérit pas. En présence de cancer, pms-METHOTREXATE 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.

#### pms-METHOTREXATE ne doit pas être utilisé si :

- Vous êtes allergique à tout ingrédient du médicament.
- Vous êtes atteint d'un trouble rénal grave.
- Vous êtes sous dialyse.
- 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.
- Vous allaitez.
- 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.
- Vous allez recevoir une anesthésiant général appelé le protoxyde d'azote. Également appelé le gaz hilarant.

#### L'ingrédient médicamenteux est :

Méthotrexate.

#### Les ingrédients non-médicamenteux sont :

- Comprimés : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

#### Sous quelles formes se présente le méthotrexate?

- Comprimés : 2,5 mg (sous forme de méthotrexate disodique).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

pms-METHOTREXATE doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration d'antimétabolites.

- pms-METHOTREXATE 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 pms-METHOTREXATE, consultez votre médecin ou votre pharmacien 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 une maladie du 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 êtes déshydratés ou vomissez beaucoup, avez eu la diarrhée ou transpirer abondamment.
- Vous avez une maladie de peau.

- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.

pms-METHOTREXATE 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 pms-METHOTREXATE tous les jours et n'en prenez pas plus que la dose prescrite. pms-METHOTREXATE 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 de 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 pms-METHOTREXATE.

Le méthotrexate peut provoquer des saignements soudains dans les poumons. Ce type de saignement se nomme une **hémorragie alvéolaire pulmonaire**. Si vous voyez soudainement du sang en crachant ou après avoir toussé, vous devez vous rendre immédiatement à l'hôpital. Vous aurez besoin de soins d'urgence. Cet événement se produit chez des patients présentant des problèmes de santé existants. Certains exemples sont les troubles rhumatismaux (tels que des douleurs au niveau des articulations) ou les vascularites telles que le gonflement d'une artère ou d'une veine.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez ou avez pris récemment, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

pms-METHOTREXATE peut interagir avec les médicaments

suivants :

Ne pas prendre le pms-METHOTREXATE si vous recevez un anesthésiant général appelé le protoxyde d'azote. Il également connu sous le gaz hilarant. Lorsqu'utilisé ensemble, il peut causer :

- une myélosuppression (une condition dans laquelle la moelle épinière ne peut pas produire assez de globules rouges)
  - des lésions buccales
  - une inflammation de la bouche
  - une inflammation des reins
  - un dommage du système nerveux.
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique ou AAS),
  - les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine,
  - 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 triméthoprim- sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristina mycine, le chloramphénicol,
  - la théophylline,
  - la mercaptopurine,
  - l'acide folique ou l'acide folinique,
  - la cytarabine et d'autres agents de chimiothérapie,
  - la radiothérapie.
  - la L-asparaginase (un médicament utilisé dans le traitement du cancer),
  - les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ce sont des médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à la sécrétion d'acide. Certains IPPs sont l'oméprazole, l'esoméprazole, et le pantoprazole.
  - la pyriméthamine, un médicament antiparasitaire,
  - le protoxyde d'azote, un gaz pour inhalation utilisé afin de prévenir la douleur durant certaines interventions médicales,
  - l'amiodarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque,
  - les sulfamides hypoglycémisants (des médicaments utilisés pour abaisser la glycémie), l'acide aminobenzoïque, les sulfonamides,
  - les globules rouges concentrés, utilisés pour les transfusions
  - de sang,
  - la PUVAthérapie, qui utilise des rayons ultraviolets pour traiter des maladies de peau graves,

- le triamterène, un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle et réduire l'enflure.

Les aliments, notamment le lait, réduisent l'absorption du pms- METHOTREXATE.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez pms-METHOTREXATE 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 pms-METHOTREXATE une fois par semaine; la dose prescrite est prise un seul jour de la semaine.**
- **Dans certains cas, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre 3 doses de pms-METHOTREXATE à 12 heures d'intervalle; vous devriez seulement le faire une fois par semaine et ne devriez pas prendre plus de 3 doses par semaine.**
- **pms-METHOTREXATE ne devrait jamais être pris tous les jours lorsqu'il est utilisé dans le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde. De plus, dans la plupart des cas de cancer, le méthotrexate ne devrait pas être pris tous les jours de la semaine.**
- **La prise de pms-METHOTREXATE 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 pms- METHOTREXATE 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.

pms-METHOTREXATE 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 pms-METHOTREXATE, 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.

### Dose habituelle :

On ne prescrit pas la même dose de pms-METHOTREXATE 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 et la nécessité, ou non, de prendre d'autres médicaments en même temps. Votre médecin peut diminuer votre dose si vous aurez des problèmes avec vos reins. Si vous prenez ou recevez du pms-METHOTREXATE à la maison, suivez les instructions de votre médecin ou les directives imprimées sur l'étiquette. Pour toute question concernant la dose adéquate de pms- METHOTREXATE, renseignez-vous auprès de votre médecin.

### Surdose :

Si vous pensez avoir pris ou reçu une trop grande quantité de méthotrexate, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

- 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 pms-METHOTREXATE peuvent produire 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.

pms-METHOTREXATE 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, pms-METHOTREXATE 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.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
<b>Symptôme ou effet</b>		<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien</b>
		<b>Seulement dans les cas graves</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Fréquent</b>	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales ou ulcères de la bouche.			✓
	Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes.		✓	
	<b>Inflammation des poumons</b> : toux sèche persistante, essoufflement et fièvre.		✓	
<b>Peu fréquent</b>	Douleur thoracique, toux, essoufflement ou fièvre.			✓
	Saignement ou ecchymoses inhabituels.			✓
	Maux de tête intenses.			✓
<b>Rare</b>	Signes de réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, étourdissement s, 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 pms-METHOTREXATE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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	
<b>Rare</b> <b>Insuffisance rénale / atteinte rénale (incapacité des reins à fonctionner correctement) :</b> gonflement des mains, des chevilles ou des pieds. Nausées, vomissements. Sang dans l'urine. Changement de fréquence ou de quantité d'urine.			✓
<b>Problèmes gastro-intestinaux :</b> grande douleur abdominale, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements, soif extrême, difficulté à uriner ou à déféquer			✓
<b>Problèmes liés au système nerveux central :</b> changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire			✓
<b>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) :</b> fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			✓
<b>Hémorragie pulmonaire alvéolaire :</b> cracher du sang soudainement			✓
<b>Inconnu</b>			

**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](http://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 : 1908C  
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 à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

- Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez les comprimés de pms-METHOTREXATE entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.
- 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 et de la vue des enfants.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

REMARQUE : Le dépliant DESTINÉS AUX PATIENTS fournit les tout derniers renseignements disponibles au moment de l'impression.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888- 550-6060.

Ce dépliant a été préparé par  
**Pharmascience inc.**  
Montréal, CANADA  
H4P 2T4

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Dernière révision : 16 mai 2019