

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-METHOTREXATE

Comprimés de méthotrexate USP

2,5 mg (sous forme de méthotrexate)

Antimétabolite et antirhumatismal

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision :
Le 19 août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 227479

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ÉTUDES CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

Pr APO-METHOTREXATE
Comprimés de méthotrexate USP
2,5 mg (sous forme de méthotrexate)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voies d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Oral	Comprimé de 2,5 mg	Lactose <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-METHOTREXATE (méthotrexate) est indiqué comme antinéoplasique contre les affections suivantes :

- Choriocarcinome – monochimiothérapie ou en association avec d'autres médicaments.
- Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) – en traitement d'entretien.
- Cancer de la tête et du cou – en association avec d'autres chimiothérapies.
- Métastases d'origine inconnue – 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 de recherche pour enfants St-Jude).
- Mycosis fongoïde (lymphome T cutané) avancé.

APO-METHOTREXATE est indiqué comme antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) contre les maladies suivantes lorsque le traitement thérapeutique standard a échoué :

- Psoriasis ou polyarthrite psoriasique invalidants graves.
- Polyarthrite rhumatoïde invalidante grave.
- Arthrites séronégatives invalidantes graves.

Dans le traitement du psoriasis, l'emploi d'APO-METHOTREXATE 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 (≥ 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 hépatiques et rénales ainsi que les réserves de folates sont diminuées, on devrait envisager l'administration de doses relativement faibles du médicament et 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 les jeunes patients, sauf dans le cas de la chimiothérapie du cancer. Par conséquent, APO-METHOTREXATE ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

CONTRE-INDICATIONS

APO-METHOTREXATE est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient du médicament, ou encore à tout constituant du contenant. Pour la liste complète, voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- 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).
- chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et ne devrait être employé dans le traitement des maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.
- chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse.
- chez les mères qui allaitent.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, de maladie hépatique alcoolique ou d'autre maladie hépatique chronique.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou confirmés par des analyses de laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes, telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombopénie ou une anémie grave.
- en cas d'anesthésie par protoxyde d'azote (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction rénale** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins expérimentés, qui ont des connaissances sur le traitement par un antimétabolite, sont autorisés à employer APO-METHOTREXATE en raison des possibilités 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 la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Femmes enceintes** ci-dessous). L'emploi du méthotrexate est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Généralités

Des réactions toxiques mortelles causées par l'administration accidentelle quotidienne plutôt qu'hebdomadaire du médicament ont été signalées, en particulier chez les patients âgés. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis, il est très important d'expliquer au patient que la dose recommandée doit être prise 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), APO-METHOTREXATE ne doit être employé que pour le traitement de maladies néoplasiques indiquées 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 ce dernier doit être gardé sous surveillance constante.

La fréquence et la gravité des effets toxiques peuvent être reliées à la dose ou à la fréquence de l'administration; ces effets 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 APO-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 les mesures correctrices qui s'imposent. Le cas échéant, ces mesures peuvent comprendre l'administration de leucovorine calcique ou l'hémodialyse aiguë et intermittente, avec un dialyseur à débit élevé (voir **SURDOSAGE**). Si le traitement par APO-METHOTREXATE est recommencé, on doit l'administrer avec précaution, en tenant compte des besoins ultérieurs du patient, et rester vigilant en raison du risque de récurrence de la toxicité.

Le méthotrexate peut provoquer le « syndrome de la lyse tumorale » chez les patients ayant des tumeurs à croissance rapide. Un soutien et des mesures pharmacologiques appropriés 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. Dans le cas des patients chez lesquels l'accumulation 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 d'une gravité inattendue (entraînant parfois la mort) ont déjà été signalées lors de l'administration concomitante du méthotrexate (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 ($> 2 \text{ fois } 10^{-8} \text{ mol/L}$ [0,02 micromole]) de méthotrexate. Comme on a défini que le facteur temporel critique pour ces organes était de 42 heures chez l'humain, il faut tenir compte des conséquences suivantes :

- des concentrations de médicament dépassant les concentrations excessives susmentionnées ($2 \text{ fois } 10^{-8} \text{ mol/L}$ [0,02 micromole]) pendant plus de 42 heures peuvent annoncer une

- toxicité importante;
- lorsque la toxicité peut être minimisée par l'administration appropriée de leucovorine calcique.

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

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

Carcinogénèse et mutagénèse

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 pour évaluer le 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, la signification clinique de ces observations demeure incertaine. L'évaluation du pouvoir carcinogène du méthotrexate se complique par l'existence contradictoire d'un risque accru de formation de certaines tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il faut donc évaluer les avantages du méthotrexate par rapport à ce risque avant d'administrer le médicament seul ou en association, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte (voir **TOXICOLOGIE**).

Appareil gastro-intestinal

En présence de vomissements, de diarrhée ou d'une stomatite entraînant la déshydratation, il faut interrompre le traitement par APO-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. APO-METHOTREXATE doit être utilisé avec des précautions extrêmes en présence d'ulcère gastroduodéal 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'ésoméprazole 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**).

Paramètres hématologiques

Il faut user de prudence si l'on emploie APO-METHOTREXATE chez des patients dont la fonction de la moelle osseuse est déficiente, qui sont traités par 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 aplasique, de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombopénie. Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (n = 128), la leucopénie (formule leucocytaire < 3000/mm³) a été observée chez deux patients, la thrombopénie (formule plaquettaire < 100 000/mm³) chez six patients et la pancytopenie chez deux patients.

En cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, on doit abandonner immédiatement le traitement par APO-METHOTREXATE, si la numération globulaire baisse de façon notable. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut maintenir l'administration d'APO-METHOTREXATE seulement si ses avantages potentiels l'emportent sur le risque de myélodépresseion grave. Les patients, dont la granulopénie est profonde et la fièvre est élevée doivent être évalués immédiatement et nécessitent habituellement une antibiothérapie par un agent parentéral à large spectre.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Le méthotrexate peut entraîner une hépatotoxicité aiguë (élévation du taux des transaminases) et chronique (fibrose et cirrhose). Dans les cas aigus, on observe souvent des hausses des taux 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 prédire l'apparition d'une hépatopathie ultérieure. 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 survient à la suite d'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 d'APO-METHOTREXATE 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 résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques chez la population atteinte de psoriasis. On recommande habituellement d'effectuer des biopsies hépatiques à intervalles réguliers chez les patients atteints de psoriasis sous traitement au long cours. En présence de polyarthrite rhumatoïde, des anomalies persistantes des résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques peuvent précéder l'apparition de la fibrose ou de la 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 d'évolution ni le taux de réversibilité des lésions. On recommande de prendre des précautions spéciales 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 APO-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. APO-METHOTREXATE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique ou active.

En présence 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 (de 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 une cirrhose de quelque forme que ce soit dictent normalement l'abandon du traitement; en présence d'une fibrose bénigne, on recommande généralement d'effectuer une nouvelle biopsie, 6 mois plus tard. Des observations histologiques de changements plus bénins au niveau des tissus adipeux ou l'apparition d'une inflammation portale mineure sont relativement courantes avant le traitement. Bien que ces changements ne justifient habituellement pas qu'on évite ou qu'on abandonne le traitement par APO-METHOTREXATE, la prudence reste de rigueur tout au long de son emploi.

L'expérience clinique concernant la présence concomitante de maladies hépatiques et de polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais les mêmes facteurs de risque sont prévisibles. Les tests d'exploration fonctionnelle du foie ne sont pas habituellement des prédicteurs fiables des changements histologiques observables chez cette population de patients.

Il a été signalé qu'en présence de polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé au moment du premier traitement au méthotrexate et une plus longue durée de traitement étaient des facteurs de risque d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes dans les résultats des tests d'exploration fonctionnelle du foie peuvent précéder l'apparition de la fibrose ou de la cirrhose. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par APO-METHOTREXATE doivent faire l'objet de tests hépatiques, au départ, et à des intervalles de quatre à huit semaines. Il faut faire une biopsie du foie avant le traitement, chez les patients présentant des antécédents de consommation abusive d'alcool, des anomalies persistantes dans les résultats des tests hépatiques ou une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C. Pendant le traitement, il faut effectuer une biopsie du foie en présence d'anomalies persistantes dans les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ou si l'albuminémie descend au-dessous des valeurs normales (dans les cas de polyarthrite rhumatoïde 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 APO-METHOTREXATE tout en surveillant l'évolution de l'état du patient suivant les recommandations qui précèdent. Si le patient présente de façon constante des résultats anormaux aux tests d'exploration fonctionnelle hépatique et refuse une biopsie du foie, ou si la biopsie du foie indique des modifications modérées ou graves (grade IIIb ou IV de Roenigk), il faut arrêter le traitement par APO-METHOTREXATE.

On a fait état d'une expérience combinée, menée auprès de 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soumis à une biopsie du foie avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1500 mg), et auprès de 714 patients, soumis à la biopsie seulement 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 en présence 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

APO-METHOTREXATE doit être employé avec une extrême prudence en présence d'une infection active, et il est contre-indiqué chez les patients dont le syndrome d'immunodéficience est manifeste ou corroboré par les résultats des analyses 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 vivants n'est généralement pas recommandée. L'hypogammaglobulinémie a rarement été signalée.

Système nerveux

On a signalé des cas de leucoencéphalopathie après l'administration du méthotrexate par voie intraveineuse à des patients qui avaient été soumis à une irradiation craniospinale. On a signalé, par ailleurs, une neurotoxicité grave, prenant souvent la forme de crises focales ou généralisées, à une fréquence étonnamment élevée chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, qui avaient reçu du méthotrexate par voie intraveineuse (1 g/m²). Les études d'imagerie diagnostique ont souvent révélé une leucoencéphalopathie ou des calcifications micro-angiopathiques chez des patients manifestant des symptômes.

Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez des patients atteints d'un ostéosarcome et ayant reçu des doses élevées de méthotrexate avec administration de leucovorine comme antidote électif, même sans qu'ils aient subi 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 traitement par APO-METHOTREXATE ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet.

Un syndrome neurologique aigu transitoire a été observé chez des patients traités avec des doses élevées. Les manifestations de ce trouble neurologique sont notamment des comportements anormaux, des signes sensorimoteurs en foyer, comprenant une cécité transitoire, et des réflexes anormaux. La cause exacte de ces manifestations demeure inconnue.

On a signalé la survenue d'effets indésirables graves sur le système nerveux, allant 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 et de la cytarabine administrée par voie intraveineuse en concomitance.

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 CONTREINDICATIONS et DOSAGE ET ADMINISTRATION, Population particulières). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, le traitement par APO-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 cas de néphrite ont été signalés lors de l'emploi du médicament chez des patients atteints de

polyarthrite rhumatoïde ayant subi une anesthésie par protoxyde d'azote (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Appareil respiratoire

La maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, y compris la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constitue une lésion potentiellement dangereuse qui peut survenir à tout moment pendant le traitement et qui a été signalée même dans le cas de l'administration de doses faibles. 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 la présence d'une lésion potentiellement dangereuse et dicter 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; on doit écarter la présence d'une infection (incluant une pneumonie). Cette lésion peut survenir à toutes les doses.

Des infections opportunistes pouvant être mortelles, particulièrement la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent également se manifester lors du traitement par le méthotrexate. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, on devrait songer à la survenue possible 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 qu'il a pris fin (voir **TOXICOLOGIE**). Le risque d'effets néfastes sur la capacité reproductrice devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients des deux sexes, traités par APO-METHOTREXATE (voir **TOXICOLOGIE**).

Peau et annexes cutanées

On a signalé des réactions dermatologiques graves, parfois mortelles, incluant l'érythrodermie bulleuse avec nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative, la nécrose de la peau et l'érythème multiforme, survenant 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 maladies néoplasiques, de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis. On a signalé le rétablissement des patients après l'arrêt du traitement.

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

Populations particulières

Femmes enceintes

APO-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, l'embryotoxicité, un avortement et des effets tératogènes, lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

APO-METHOTREXATE est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse, et on devrait informer la patiente des risques graves auxquels le fœtus est exposé, si elle devient enceinte au cours du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit APO-METHOTREXATE. Le délai optimal entre l'arrêt de l'administration de 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 sur la capacité reproductrice devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients des deux sexes, traités par APO-METHOTREXATE.

Femmes qui allaitent

APO-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 dans le cas de 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 réactions toxiques mortelles causées par l'administration accidentelle quotidienne plutôt qu'hebdomadaire du médicament ont été signalées, en particulier chez les patients âgés. On doit assurer une surveillance étroite des patients âgés afin de déceler tôt tout signe de toxicité hépatique, médullaire ou rénale.

Insuffisance rénale

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Généralités

Les patients traités par APO-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 troubles 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 auraient avantage à être soumis à une surveillance systématique des taux sanguins. La clairance du méthotrexate peut aussi être lente chez certains patients en l'absence de ces troubles indiqués. Il est important de déceler ces cas en l'espace de 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut être irréversible si la leucovorine comme antidote électif n'est pas administrée dans un délai de 42 à 48 heures.

La surveillance des concentrations de méthotrexate doit comprendre des dosages du méthotrexate après 24, 48 ou 72 heures et une évaluation de la vitesse de diminution des concentrations de cette substance (pour déterminer jusqu'à quand il est recommandé de continuer l'administration de leucovorine).

L'évaluation initiale doit comprendre un hémogramme avec formules leucocytaire et plaquettaire, le dosage des enzymes hépatiques, les tests de l'exploration fonctionnelle du rein et une radiographie thoracique. Au moment de l'administration de la première dose ou lorsqu'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., en cas de 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 :** Il n'est pas indiqué d'effectuer systématiquement une biopsie du foie avant un traitement par APO-METHOTREXATE. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant le début du traitement par APO- METHOTREXATE et répétés tous les 1 à 2 mois aux fins de surveillance. On n'a pas encore établi de 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 d'APO- METHOTREXATE et ne justifient habituellement pas la modification du traitement par ce médicament. 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 chute de l'albumine sérique, peuvent être des indicateurs d'une toxicité hépatique grave et on doit les évaluer.
- **Fonction rénale :** La fonction rénale doit être surveillée tous les 1 à 2 mois.
- **Appareil respiratoire :** Les tests d'exploration de la fonction pulmonaire peuvent s'avérer utiles, si l'on soupçonne la présence d'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 réactions les plus graves sont abordées 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. Les autres effets fréquemment signalés sont les malaises, une fatigue indue, 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)
Troubles oculaires :	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire.
Troubles gastrointestinaux :	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, hématurie, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite.
Troubles hépatobiliaires :	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique.
Infections :	On a rapporté d'autres infections, dont la nocardiose, l'histoplasmosse, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection

	à cytomégalo­virus, y compris la pneumonie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	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 spécifiques (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. On devrait commencer par arrêter l'administration d'APO-METHOTREXATE et, si le lymphome ne régresse pas, amorcer le traitement approprié.
Troubles du système nerveux :	Augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence et troubles de langage, y compris la dysarthrie et l'aphasie; hémiparésie, parésie et 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 foetales, 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 <i>Pneumocystis carinii</i> , 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 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)
- Thrombopénie (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 des plaques psoriasiques.

Résultats anormaux des analyses hématologiques et biologiques

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves 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 généralement 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 :

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
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 médiastinaux	Pneumonie interstitielle chronique, alvéolite, 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 prénataux, périnataux 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 pouvant avoir des conséquences graves

L'anesthésie par protoxyde d'azote est contre-indiquée pendant un traitement par le méthotrexate (**voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale 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 est en compétition avec des folates réduits pour son 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 ont révélé que le méthotrexate peut être déplacé de son site de liaison avec l'albumine plasmatique par différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Interactions médicament-médicament

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ne doivent pas être administrés ni avant ni pendant un traitement par des doses élevées de méthotrexate. L'emploi concomitant d'AINS et de doses élevées de méthotrexate s'est soldé par une élévation des concentrations sériques de méthotrexate ou le maintien prolongé de celles-ci, entraînant la mort par une toxicité hématologique (y compris une myélocytose et une anémie aplasique) et gastro-intestinale grave. On a signalé que, dans un modèle animal, ces médicaments réduisaient l'excrétion tubulaire du méthotrexate et pouvaient ainsi accroître la toxicité de ce médicament en augmentant ses taux plasmatiques.

L'administration concomitante d'AINS ou de salicylates avec des doses plus faibles d'APO-METHOTREXATE doit s'accompagner de prudence. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde traitée par le méthotrexate, on n'a pas exploré à fond la possibilité d'une toxicité accrue 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'administration concomitante de doses constantes d'AINS, sans inconvénient apparent. Il faut noter cependant que les doses administrées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (de 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'études; 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 myélocytose 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 pancytopenie.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et sa toxicité risque de s'accroître en raison de son déplacement par d'autres médicaments 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 pristinaamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

Culot globulaire

La prudence est de mise lorsque des globules rouges concentrés (culot globulaire) et APO-METHOTREXATE 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 d'APO-METHOTREXATE doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

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 co-administration de méthotrexate à dose élevée et d'IPP, ce qui n'a pas été le cas lors de la co-administration 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 PUVA thérapie.

Médicaments néphrotoxiques

Bien qu'aucun document n'appuie cette hypothèse, d'autres médicaments néphrotoxiques, tels que les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine, pourraient théoriquement 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 augmentation de la toxicité se traduisant par exemple par une myélocéphalopathie sévère et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (à la suite de l'administration intrathécale du méthotrexate) et une néphrite (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**). En cas d'administration concomitante accidentelle, un traitement de sauvetage par la leucovorine peut atténuer ces effets.

Pénicillines et sulfamides

Les pénicillines et les sulfamides peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate; des cas de toxicités hématologique et gastro-intestinale ont été observés en association avec le traitement par le méthotrexate. L'emploi concomitant d'APO-METHOTREXATE 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 d'APO-METHOTREXATE 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 l'augmente.

De rares cas de myélodépression ont été signalés chez des patients recevant du méthotrexate et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, et ils sont probablement dus à une diminution de la sécrétion tubulaire ou à un effet antifolate additif. 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 si ces deux substances sont utilisées en concomitance.

Mercaptopurine

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de mercaptopurine. Par conséquent, une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'emploi concomitant d'APO-METHOTREXATE et de mercaptopurine.

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 de carence 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 le risque d'hépatotoxicité accrue lorsque le méthotrexate est administré en même temps qu'un autre agent hépatotoxique, mais des réactions hépatotoxiques ont été signalées dans de tels cas. Il faut donc surveiller de près les patients traités à la fois par APO-METHOTREXATE et un autre agent potentiellement hépatotoxique (p. ex., léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) en raison du risque accru d'hépatotoxicité.

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 les céphalées, 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-aliments

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

Interactions du médicament sur le mode de vie

L'emploi d'APO-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 MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Maladies néoplasiques

- L'administration 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.

- APO-METHOTREXATE doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement antinéoplasique. Les posologies types dont on fait état dans la documentation sur le traitement des 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'utiliser 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 est administré en doses et schémas posologiques très variés.

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/m², 1 fois/semaine ou de 15 à 20 mg/m², 2 fois/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 maladies trophoblastiques similaires

Le méthotrexate est administré par voie orale à raison de 15 à 30 mg/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 l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (β -HCG) dans les urines de 24 heures, qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 h, habituellement après la 3^e ou 4^e cure, avec disparition complète des lésions mesurables en 4 à 6 semaines. Une ou deux cures au méthotrexate sont habituellement recommandées après la normalisation de la β -HCG. Une évaluation clinique minutieuse est essentielle avant chaque cure. Un traitement cyclique d'association comprenant le méthotrexate et un autre agent 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. En présence de ces problèmes de santé, on doit administrer des doses d'APO-METHOTREXATE semblables à celles recommandées en cas de choriocarcinome.

Lymphomes

Dans certains cas de tumeurs de Burkitt parvenues au stade I et II, le méthotrexate a entraîné des

rémissions de longue durée. La posologie recommandée est de 10 à 25 mg/jour par voie orale pendant 4 à 8 jours. En présence d'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 répondre à un traitement d'association comprenant APO-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.

Mycose fongioïde (lymphome T cutané)

Le traitement au méthotrexate semble produire des réponses cliniques chez pratiquement 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'adaptation de la posologie vers le bas ou l'interruption du traitement.

Leucémie

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) 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 récurrences précoces sont plus courantes.

Initialement, dans les cas de leucémie aiguë lymphoblastique, pour induire une rémission, on employait le méthotrexate seul ou associé à des corticostéroïdes. Plus récemment, on a constaté que la corticothérapie, en association avec d'autres agents anticancéreux ou dans des traitements cycliques d'association comprenant le méthotrexate, pouvait entraîner une rémission rapide et efficace. Dans le cadre de la chimiothérapie inductrice de la rémission, le méthotrexate administré quotidiennement, à raison de 3,3 mg/m² en association avec 60 mg/m² de prednisone, 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/semaine par voie orale, jusqu'à concurrence d'une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m². Si, malgré tout il y a récurrence, on peut induire de nouveau 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 en présence de leucémie aiguë lymphoblastique.

Psoriasis

Schémas posologiques initiaux recommandés :

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

On peut adapter graduellement la dose jusqu'à l'obtention de la réponse clinique optimale, mais habituellement on ne devrait pas dépasser 25 mg/semaine.

Une fois la réponse clinique optimale obtenue, on doit ajuster le schéma posologique de manière à administrer la plus faible dose efficace possible et à allonger l'intervalle le plus possible.

Polyarthrite rhumatoïde

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Dose unique de 7,5 mg administrée une fois par semaine par voie orale.
- 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 continue à s'améliorer pendant 12 semaines de plus 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. 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
80	75
60	63
50	56
< 50	Utiliser un autre traitement

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 après le surdosage oral comprennent les signes et les symptômes indiqués aux doses pharmacologiques, en particulier les réactions hématologiques et gastro-intestinales (par exemple : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopenie, myélosuppression, inflammation des muqueuses, stomatite, ulcération buccale, nausées, vomissements, ulcération gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale). Il y a eu des cas de décès à la suite de 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, ou en cas de diarrhée ou de dépression marquée du système hématopoïétique. La leucovorine est indiquée pour diminuer la toxicité et pour 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 le début de l'administration de la leucovorine s'allonge, moins la leucovorine en neutralise efficacement les effets toxiques. La surveillance des concentrations sériques de méthotrexate est essentielle pour déterminer la dose optimale de leucovorine et la durée idéale du traitement.

En cas de surdosage massif, l'hydratation et l'alcalinisation de l'urine 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 il a été rapporté qu'une hémodialyse aiguë et intermittente, avec un dialyseur à débit élevé, a permis d'éliminer efficacement le méthotrexate.

Des rapports de cas ont été publiés sur un traitement au carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse pour accélérer la clairance du méthotrexate en cas de surdosage.

Pour le traitement d'un surdosage soupçonné, communiquez immédiatement 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, nécessaire à la biosynthèse nucléotidique de thymidylate et de purines, soit maintenu. 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 surtout son action contre les cellules à multiplication rapide, car ses effets cytotoxiques s'exercent principalement pendant la phase S du cycle cellulaire. Comme la prolifération cellulaire dans les tissus malins est plus importante que dans la plupart des tissus normaux, le méthotrexate pourrait 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 est le résultat de trois actions importantes : l'inhibition de la dihydrofolate-réductase, l'inhibition de la thymidylate synthétase et la modification 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 avancé l'hypothèse de 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 nettement supérieure à celle observée dans la peau normale. L'emploi du méthotrexate pour ralentir l'évolution du psoriasis se fonde d'ailleurs sur cette différence dans la vitesse de prolifération.

Pharmacocinétique

Absorption

Administré par voie orale, le méthotrexate est absorbé rapidement chez la plupart des patients, et il atteint des concentrations sériques maximales en 1 à 2 heures chez les adultes et en 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 ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne à des 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, aux doses habituellement prescrites, peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. La solubilité du 7-hydroxyméthotrexate dans l'eau est de 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. Après l'administration par voie orale, le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale.

Élimination

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 alors s'accumuler rapidement dans le sérum et les cellules tissulaires. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne à des doses thérapeutiques, lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale.

La demi-vie terminale enregistrée pour le méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures chez les patients traités par le méthotrexate pour le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, ou encore chez ceux dont le traitement antinéoplasique est administré à une faible dose (de moins de 30 mg/m²).

La vitesse de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement si le médicament est administré à des doses élevées.

Populations et circonstances particulières

Femmes qui allaitent

Le méthotrexate a été décelé dans le lait de la femme et son administration durant l'allaitement est contre-indiquée. Le rapport entre la concentration dans le lait maternel et 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_{\max} : de 0,11 à 2,3 μmol après une dose de 20 mg/m^2). On a aussi noté une grande variabilité interindividuelle du temps mis pour atteindre la concentration maximale (T_{\max} : de 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m^2) et dans la fraction de la dose absorbée. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m^2 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^2), 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 sont excrétées 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

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Entreposer APO-METHOTREXATE à une température se situant entre 15 °C et 25 °C. Conserver le récipient dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Généralités

Les personnes qui travaillent dans des aires où l'on utilise des médicaments anticancéreux ou qui sont mises en présence de ces agents de quelque façon que ce soit peuvent y être exposées par voie aérienne ou par contact avec des objets contaminés.

Manipulation et mise au rebut

L'observance des bonnes pratiques médicales indiquées ci-dessous minimisera l'exposition des personnes appelées à manipuler fréquemment le médicament :

Manipulation

1. Le méthotrexate et les solutions renfermant du méthotrexate n'ont pas de propriétés vésicantes et ne provoquent pas de réactions 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'une blouse et un masque jetables.
2. Placer le flacon et les comprimés dans un sac de plastique scellé portant la mention « déchet dangereux ». Incinérer à 1000 °C ou plus.

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 qui est 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/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; fermer hermétiquement le sac et l'introduire 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 cette opération.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-METHOTREXATE (comprimés de méthotrexate USP à 2,5 mg) est offert en bouteille de 100 comprimés.

Composition

Chaque comprimé rond de méthotrexate, de couleur jaune, sécable et gravé M et 2,5 renferme 2,5 mg de méthotrexate. Ne contient aucun agent de conservation ni colorant.

Ingédients non médicinaux

Amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, polysorbate 80, cellulose microcristalline et amidon pré-gélatiné.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

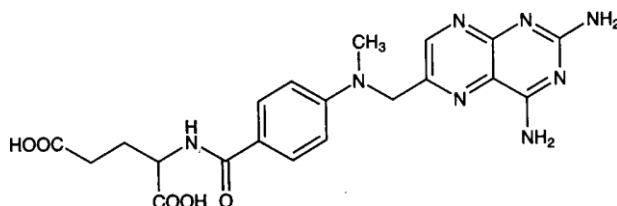
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : méthotrexate

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

Formule et masse moléculaires : $C_{20}H_{22}N_8O_5$ (454,45 g/mol) Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre cristalline jaune à brun orangé. 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 $C_{20}H_{22}N_8O_5$, calculé sur la base anhydre.

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

Données démographiques et plan d'essai clinique

Tableau 2 : Résumé des données démographiques issues d'études cliniques menées sur des indications particulières

Étude n°	Plan expérimental	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe
	Étude multicentrique, contrôlée, à double insu	Voie orale, 18 semaines	n = 189	N/D	N/D

Cent quatre-vingt-neuf patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été admis à une étude prospective, multicentrique, contrôlée, à double insu, comparant le méthotrexate à un placebo (Williams et coll., 1985).

Cent dix patients ont mené à terme le traitement de 18 semaines. Presque tous ces patients prenaient en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens, et certains prenaient également de faibles doses de corticostéroïdes.

Les patients ont reçu ou bien des comprimés de méthotrexate à 2,5 mg ou bien des comprimés placebo identiques. Initialement, les patients prenaient 1 comprimé, trois fois par semaine, posologie qu'on pouvait doubler au bout de six semaines, si l'on pensait que c'était dans l'intérêt du patient.

Bien qu'on n'ait pas noté de rémission, l'état des patients pouvant tolérer de faibles doses fractionnées de méthotrexate s'est significativement amélioré par rapport à celui des patients recevant le placebo, pour toutes les variables cliniques mesurées, notamment la sensibilité/douleur articulaire, le nombre d'articulations tuméfiées, l'évolution des nodules rhumatoïdes et l'évaluation de l'activité de la maladie, selon le patient et le médecin.

Résultats de l'étude

Tableau 3 : Nombre de patients (%) ayant bénéficié d'une rémission ou d'améliorations notables

Variable	Placebo	Méthotrexate
Rémission/amélioration	0	0
Douleur/sensibilité*	10 (11 %)	30 (32 %)
Tuméfaction*	4 (4 %)	20 (21 %)
Évaluation du patient*	7 (7 %)	10 (11 %)
Évaluation du médecin**	3 (3 %)	9 (10 %)

* N = 94 méthotrexate, 89 placebo

** N = 95 méthotrexate, 94 placebo

Bioéquivalence

Une étude comparative de la bioéquivalence des comprimés de méthotrexate de Wyeth* et d'APO-

METHOTREXATE d'Apotex administrés à des patients atteints de cancer a révélé que, d'après l'aire moyenne sous la courbe (ASC) des taux sanguins en fonction du temps, le temps nécessaire pour parvenir à la concentration maximale (T_{max}) et la valeur maximale de la concentration plasmatique (C_{max}), les deux produits étaient équivalents au plan biologique.

Tableau 4 : Comprimés de méthotrexate d'Apotex Inc. et de Wyeth* Indices pharmacocinétiques

Comprimé de méthotrexate (1 x 2,5 mg) À partir des données mesurées		
Paramètre	Comprimé de méthotrexate d'Apotex	Comprimé de méthotrexate de Wyeth*
ASC_T^{**} (unités)	530,2 ng/h/mL	539,8 ng/h/mL
C_{MAX}^{***} (unités)	156,6 ng/mL	179,7 ng/mL
T_{MAX}^{****} (h)	0,75 h	0,94 h

* La marque déposée (produit innovateur), propriété de Wyeth, est maintenant détenue par Pharmascience

** AUC_T = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps

*** C_{max} = Concentration plasmatique ou sanguine maximale

**** T_{max} = Délai d'obtention de la concentration maximale

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'humain

Absorption

Administré par voie orale, le méthotrexate est absorbé rapidement chez la plupart des patients, et il atteint des concentrations sériques maximales en 1 à 2 heures chez l'adulte. L'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. Administré à des doses de 30 mg/m² ou moins, le méthotrexate est généralement bien absorbé et sa biodisponibilité moyenne est de 60 %. L'absorption de doses supérieures à 80 mg/m² est beaucoup moindre, probablement à cause d'un effet de saturation. 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.

Chez l'enfant atteint de leucémie, l'absorption du médicament administré par voie orale présente de grandes variations (de 23 à 95 %). On a signalé que le pic le plus élevé était de 20 fois supérieur au pic le plus faible (C_{max} : 0,11 à 2,3 μ mol après une dose de 20 mg/m²). On a noté également une grande variabilité d'un sujet à l'autre sur le plan du laps de temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max} : 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m²) et de la fraction de la dose absorbée. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m² est nettement moindre que celle des doses plus faibles. Habituellement, le méthotrexate est complètement absorbé, s'il est administré par une voie parentérale. Après une injection

intramusculaire, les concentrations maximales sont atteintes 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 est en compétition avec des folates réduits pour son transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. À des concentrations sériques supérieures à 100 μmol , la diffusion passive devient une voie importante par laquelle on peut obtenir des concentrations intracellulaires efficaces. Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines. Des études menées en laboratoire ont révélé qu'il peut être déplacé de son site de liaison avec l'albumine plasmatique par différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate administré par voie orale ou parentérale ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne à des 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 ramènerait le taux de pénétration du médicament dans les articulations enflammées à celui qui est 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, aux doses habituellement prescrites, peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. 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 de 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. Après l'administration par voie orale, le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale.

Demi-vie

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

Élimination

L'excrétion rénale constitue la voie principale d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration. De 80 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. Certains auteurs avancent comme hypothèse que le méthotrexate serait soumis à une recirculation entérohépatique.

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 ayant reçu des doses se situant 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 signalé 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. Il a été déterminé que le retard de sa clairance était l'un des principaux facteurs responsables de sa toxicité. Certains auteurs 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 dans l'élimination du médicament en raison d'une dysfonction rénale, d'un épanchement dans un troisième espace ou d'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 repérer les patients exposés à des risques élevés de toxicité et aider à ajuster correctement la dose de leucovorine.

TOXICOLOGIE

Chez la souris, les signes de toxicité aiguë (DL_{50}) apparaissent à une dose du méthotrexate allant 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, les signes de toxicité aiguë (DL_{50}) sont apparus à une dose de 180 mg/kg lorsque le méthotrexate est administré par voie orale et de 58 mg/kg lorsqu'il est administré 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'effet cancérigène chez le rat a montré 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, avaient peu d'effet sinon aucun. 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, qui prévoit 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 pendant 2 semaines; lorsqu'on a administré des doses quotidiennes de 0,5 mg/kg et 0,4 mg/kg, 5 jours par semaine, toutes les 2 semaines, pendant 3 mois

chez le chien et 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'alopécie 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 de l'exposition de ces organes au médicament et de ses concentrations extracellulaires (plasmiques). En ce qui a trait à la moelle osseuse et au tractus gastro-intestinal, on a évalué à 42 heures le facteur de temps critique et à 2×10^{-8} mol la concentration plasmatique critique. Ces deux valeurs doivent être dépassées pour observer des effets toxiques dans ces organes.

Des doses de méthotrexate qui font augmenter les concentrations plasmatiques au-dessus de 2×10^{-8} mol pendant plus de 42 heures auront un effet toxique à la fois sur la moelle osseuse et sur le 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 de 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. Abstract. Arthritis Rheum 29 Suppl 4:S76.

15. Aherne et al. Br Med J. 1978; 1: 1097-1099.
16. Freisheim JH, Matthews DA. Dihydrofolate Reductases. Folate Antagonists as Therapeutic Agents. Academic Press Inc. 1984; 1:70-73.
17. DeVita Jr. LVT, Hellman S, Rosenberg SA. Clinical features of low-grade T-cell lymphomas. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 4th. Ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia. pp. 1930-1935.
18. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, Pritchard J, Malpas JS, Baker AR, Kirkpatrick JA, Ayala AG, Shuster JJ, Abelson HT, Simone JV, Vietti TJ. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Eng J Med. 1986; 314(25):1600-1606.
19. Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ. Severe renal toxicity due to intermediate-dose Methotrexate. Department of Haematology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne.
20. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with Methotrexate. J Rheumatol (Canada). 1985; Suppl 12 12:15-20.
21. Chabner BA, Collins JM. Cancer chemotherapy principles and practice. Philadelphia: Lippincott, 1990; 449-464.
22. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during long-term Methotrexate treatment of 248 psoriatics.

Chimiothérapie pour la 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 Methorexate 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. Abstract, 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. Abstract 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 Reps. 1985; 69(3):342-343.
39. Gabrielli A, et al. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Letter, Br Med J. 1987; 294:776.
40. Maiche AI. Acute renal failure due to concomitant action of Methotrexate and Indomethacin. Letter, 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. Letter, 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. Communication électronique de Yasuo Sugano, Groupe Étiquetage, Service médical PV, WKK; 1^{er} août 2008.
61. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO et al. Comparison of low dose oral pulse Methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 721, 1985.
62. Visser K, van der Keijde 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.
63. Monographie de ^{Pr}pms-Methotrexate (Méthotrexate, comprimés USP). Pharmascience Inc. Date de révision : 24 août 2017. Numéro de contrôle de la présentation : 205553.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-METHOTREXATE
Comprimés de méthotrexate USP

2,5 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre APO-METHOTREXATE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé, de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur APO-METHOTREXATE sont disponibles.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

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

Effets de ce médicament

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas APO-METHOTREXATE dans les circonstances suivantes :

- Si vous êtes allergique à tout ingrédient du médicament
- Si vous êtes atteint d'un trouble rénal grave

- Vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes enceinte. APO-METHOTREXATE peut être nocif pour le fœtus. On ne doit pas entreprendre un traitement par APO-METHOTREXATE avant d'avoir exclu une grossesse.
- Si vous allaitez
- Chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde dans les cas suivants :
 - Si vous souffrez d'alcoolisme (consommation abusive d'alcool);
 - Si vous avez des troubles hépatiques chroniques;
 - Si vous avez des troubles du système immunitaire (moins grande résistance aux maladies infectieuses);
 - Si vous présentez des troubles sanguins.
- Si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*.

Ingrédient médicinal

Méthotrexate (Mé-tho-TREX-ate).

Ingrédients non médicinaux importants

Amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80 et amidon pré-gélatiné

Présentation

Comprimé à 2,5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Seuls les médecins expérimentés, qui ont des connaissances sur le traitement par un antimétabolite, sont autorisés à employer APO-METHOTREXATE.

- APO-METHOTREXATE peut causer des réactions toxiques graves qui peuvent être fatales.
- Si vous êtes enceinte, APO-METHOTREXATE peut causer des malformations congénitales (nouveau-nés difformes) et peut être mortel pour le fœtus. Les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ne devraient pas prendre APO-METHOTREXATE.

Avant de commencer un traitement par APO-

METHOTREXATE, vous devriez discuter des points suivants avec votre médecin ou votre pharmacien :

- Si vous avez, ou avez déjà subi, une réaction allergique ou inhabituelle à APO-METHOTREXATE.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. APO-METHOTREXATE peut causer des malformations congénitales (nouveau-nés difformes). Les deux partenaires doivent utiliser une méthode contraceptive pendant toute la durée du traitement par APO-METHOTREXATE et pendant quelques mois après la dernière dose, car ce médicament peut aussi causer une stérilité (infertilité), parfois permanente. N'oubliez pas d'aborder ce sujet avec votre médecin avant de commencer à prendre ce médicament. Avertissez immédiatement votre médecin si vous croyez être devenue enceinte pendant votre traitement par APO-METHOTREXATE.
- Si vous allaitez ou si vous prévoyez allaiter pendant la prise de ce médicament. Comme APO-METHOTREXATE peut causer de graves effets secondaires, l'allaitement est déconseillé pendant un traitement avec 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.

APO-METHOTREXATE augmente la sensibilité aux rayons du soleil. Évitez de vous exposer au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire pendant la durée de votre traitement.

Précautions à prendre pour l'emploi de ce médicament

- Ne prenez pas APO-METHOTREXATE à une dose supérieure à celle prescrite. APO-METHOTREXATE risqué de provoquer des réactions toxiques graves pouvant être mortelles.
- Ne consommez pas d'alcool.
- Certains effets secondaires comme les étourdissements et la fatigue peuvent compromettre la capacité de conduire un véhicule ou d'actionner une machine. Il est recommandé d'éviter ces activités. Si vous avez des inquiétudes à ce sujet, consultez votre médecin.
- Boire plus de liquides afin de prévenir les troubles rénaux.
- Soumettez-vous à intervalles réguliers à des analyses de sang afin de réduire le risque d'infection ou de saignement. APO-METHOTREXATE peut abaisser temporairement le nombre de globules blancs dans votre sang, ce qui accroît le risqué d'infection.
- Certains vaccins sont contre-indiqués pendant un traitement au méthotrexate. Renseignez-vous auprès de votre médecin. Évitez les vaccins à virus vivants ainsi que tout contact avec des personnes ayant reçu ce type de vaccin, car la capacité de votre organisme de combattre l'infection est moindre (votre système immunitaire est affaibli) pendant que vous prenez APO-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 évènement 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 DE CE MÉDICAMENT

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments et produits de médecine douce que vous prenez ou avez pris récemment. APO-METHOTREXATE est susceptible d'interagir avec des

médicaments tels que :

Ne prenez pas APO-METHOTREXATE si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*. Ensemble, ces deux médicaments peuvent causer :

- une myélodépression (c'est-à-dire une diminution de la production de cellules sanguines par la moelle des os)
 - l'apparition d'ulcères dans la bouche
 - une inflammation de la bouche
 - une inflammation des reins et des lésions au système nerveux.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'acide acétylsalicylique (AAS)
 - Les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine
 - Certains médicaments qui peuvent nuire au foie (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes)
 - La phénylbutazone
 - La phénytoïne (pour traiter les crises convulsives)
 - Le probénécide
 - L'amphotéricine B (peut nuire au rein)
 - Certains antibiotiques (dont les pénicillines, tétracycline, vancomycine, nystatine, néomycine, triméthoprim/ sulfaméthoxazole, ciprofloxacine, pristinamycine, 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 le taux de sucre dans le sang), 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 triamtérène (un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle et réduire l'enflure)

L'absorption d'APO-METHOTREXATE est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez APO-METHOTREXATE en suivant exactement les directives de 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.

- **Dans la plupart des cas, on doit prendre APO-METHOTREXATE une fois par semaine; la dose prescrite doit être prise le même jour de la semaine.**
- **Dans certains cas, votre professionnel de la santé peut vous recommander de prendre APO-METHOTREXATE en trois doses fractionnées, toutes les 12 heures. Vous ne devriez suivre ce type de traitement qu'une fois par semaine, sans prendre plus de trois doses par semaine.**
- **APO-METHOTREXATE ne doit jamais être pris tous les jours pour le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde. De même, dans la plupart des cas de cancers, APO-METHOTREXATE ne doit pas être pris tous les jours.**
- **Si vous prenez APO-METHOTREXATE tous les jours ou à une dose supérieure à celle recommandée, vous risquez des complications**

graves, nécessitant souvent l'hospitalisation et pouvant parfois être mortelles. Même des doses faibles d'APO-METHOTREXATE, prises tous les jours, pendant moins d'une semaine, peuvent provoquer des problèmes graves, notamment la mort.

- Choisissez le jour de la semaine où il y a le plus de chances que vous n'oubliez pas de prendre APO-METHOTREXATE, et continuez de prendre ce médicament ce même jour, toutes les semaines.
- Chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, vérifiez que la dose et/ou le nombre de comprimés que vous devez prendre n'ont pas changé.

APO-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 vous devez prendre chacun de vos médicaments.

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

Si vous vomissez peu de temps après avoir pris une dose de méthotrexate, consultez votre médecin. Il vous dira si vous devez reprendre cette dose ou attendre le moment prévu pour la prochaine dose.

Posologie habituelle :

On ne prescrit pas la même dose d'APO-METHOTREXATE à tous les patients. La dose prescrite dépend d'un certain nombre de facteurs, entre autres la raison pour laquelle le médicament a été prescrit, 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 avez des problèmes avec vos reins. Si vous prenez ou recevez APO-METHOTREXATE à la maison, suivez les instructions de votre médecin ou les directives imprimées sur l'étiquette. Pour toute question concernant la dose adéquate d'APO-METHOTREXATE, renseignez-vous auprès de votre médecin.

Surdose:

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité d'APO-METHOTREXATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou avec le centre antipoison de votre région, et ce, même si vous n'avez pas de symptômes.

- Faites-le même si vous ne ressentez aucun malaise.
- Apportez toujours avec vous le flacon étiqueté de votre médicament, même s'il est vide.

Oubli d'une dose:

- Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute ou d'inquiétude au sujet de l'oubli d'une dose.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

En plus des effets voulus, les médicaments comme le méthotrexate 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.

APO-METHOTREXATE cause souvent des nausées et des vomissements. Même si vous ne vous sentez pas bien, ne cessez pas de prendre ce médicament avant d'avoir consulté votre médecin. Demandez-lui comment réduire ces effets.

Les effets indésirables les plus courants comprennent :

- Estomac dérangé, mal d'estomac, 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, une septicémie (empoisonnement du sang) ou un gonflement des vaisseaux sanguins
- Fatigue

Les effets indésirables moins courants sont :

- Maux de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, tintement d'oreilles, douleur aux yeux, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité aux rayons du soleil ou perte de poids inexplicée
- 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 APO-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, faiblesses
- 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 de la peau ou des yeux accompagné de démangeaisons
- Impuissance ou perte d'intérêt pour le sexe, diminution de la fécondité, fausse couche
- Diabète, amincissement des os, douleurs musculaires et articulaires
- Hypotension 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 Coeur

Le méthotrexate peut causer des résultats anormaux aux tests. Votre médecin décidera du moment d'effectuer les tests et interprétera les résultats. Les tests consistent en des analyses de sang et d'urine afin de vérifier le fonctionnement de vos reins.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales ou ulcères de la bouche			√
	Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes		√	
	Inflammation des poumons : toux sèche persistante, essoufflement et fièvre.		√	
Peu fréquent	Douleurs à la poitrine, toux, essoufflement ou fièvre			√
	Saignement ou ecchymose inhabituels			√
	Maux de tête sévère			√
Rare	Signes de réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons, oppression dans la poitrine, respiration			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
sifflante, étourdissements, urticaire, évanouissement, pulsations cardiaques rapides, essoufflement, et/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 de la peau ou des yeux			√
Insuffisance rénale / atteinte rénale (incapacité des reins à fonctionner correctement) : gonflement des mains, des chevilles ou des pieds. Nausées,			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
vomissements . Sang dans l'urine. Changement de fréquence ou de quantité d'urine.			
Inconnu Problèmes gastrointestinaux : grande douleur abdominale, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements, soif extrême, difficulté à uriner ou à déféquer			√
Inconnu Problèmes liés au système nerveux central : changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions,			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
vomissements, perte de mémoire			
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			√
Hémorragie pulmonaire alvéolaire : cracher du sang soudainement			√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables
<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits->

[sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html](https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment

- déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des 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.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Pour entreposer ce médicament:

- Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.
- Entreposez APO-METHOTREXATE entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Conserver le récipient dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.
- 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.

Pour en savoir davantage au sujet de APO-METHOTREXATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto,

Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision: Le 19 août 2019