

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr MÉTHOTREXATE INJECTABLE BP**

**25 mg / mL méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)**

**Formulation sans agent de conservation**

### **Pr MÉTHOTREXATE INJECTABLE BP**

**25 mg / mL méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)**

**Formulation avec agent de conservation**

Solution Stérile

Antimétabolite et antirheumatique

Accord Healthcare Inc  
3535 boul. St. Charles suite 704  
Kirkland, QC, H9H 5B9  
Canada

Date de Révision:  
30 octobre 2019

Numéro de contrôle: 231320

## **Table des Matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	35
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	36
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	39
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	39
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	41
<b>PART II- RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>42</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	42
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES.....	47
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>52</b>

**Pr MÉTHOTREXATE INJECTABLE BP (avec agent de conservation)**

**Pr MÉTHOTREXATE INJECTABLE BP (sans agent de conservation)**

25 mg / mL méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)

**Solution Stérile**

Antimétabolite et antirhumatique

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voies d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicamenteux</b>
Intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, intrathécale, intracérébroventriculaire	25 mg / mL (2 mL)	<b>Méthotrexate Injectable BP « ne contient pas d'agent de conservation »</b> Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide hydrochlorique et eau pour injection.
Intraveineuse	25 mg / mL (20 mL & 40 mL)	<b>Méthotrexate Injectable BP « ne contient pas d'agent de conservation »</b> Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide hydrochlorique et eau pour injection.
Intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle	25 mg / mL (2 mL & 20 mL)	<b>Méthotrexate Injectable BP « contient agent de conservation »</b> Chlorure de sodium, alcool benzylique, hydroxyde de sodium, acide hydrochlorique et eau pour injection.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont indiqués pour les maladies néoplasiques :

- Choriocarcinome : monochimiothérapie ou en association avec d'autres médicaments.
- Lymphome non hodgkinien (LNH) au stade intermédiaire ou avancé dans le cadre des protocoles ProMACE-CytaBOM, ProMACE-MOPP et Magrath.
- Cancer du sein : dans le cadre du traitement CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracil).
- Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) - en traitement d'entretien.
- Cancer de la tête et du cou - en association avec d'autres chimiothérapies.
- Cancer de l'estomac - chimiothérapie palliative d'association.
- Métastases d'origine inconnue - chimiothérapie palliative d'association.

- Ostéosarcome ostéogénique (adjuvant) - méthotrexate à dose élevée avec de la leucovorine (DEMTX-LV).
- Cancer de la vessie (avancé) - partie intégrante du protocole M-VAC.
- Dissémination des métastases dans les leptoméninges (carcinomatose, leucémie ou lymphome) en monochimiothérapie ou en alternance avec Ara-C.
- Lymphome de Burkitt.
- Lymphome à un stade avancé chez l'enfant (stades III et IV, système de stadification de l'hôpital de recherche pour enfants St-Jude).
- Cas de mycoses fongicoïdes (lymphome T cutané) avancés.

Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont indiqués comme un ARMM dans les maladies suivantes lorsque le traitement thérapeutique standard a échoué :

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

Dans le traitement du psoriasis, l'emploi du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) devraient être réservés 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 détecter 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. Alors, Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) ne devraient pas être utilisés chez les patients pédiatriques.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont contre-indiqués :

- chez les patients hypersensibles au méthotrexate ou à tout ingrédient du médicament, ou encore à tout constituant du contenant. Pour la liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- chez les patients avec l'insuffisance rénale sévère, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et Populations particulières**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**).

- chez les patients 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 tant que la possibilité de la grossesse est exclue.
- chez les femmes qui allaitent
- chez les patients atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde avec alcoolisme, maladie hépatique alcoolique ou maladie hépatique chronique ;
- chez les patients atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde qui signes manifestes ou confirmés par des analyses de laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience ;
- chez les patients atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde qui ont de dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, une 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**).

Les formulations de Méthotrexate Injectable BP contenant de l'alcool benzylique sont aussi contre-indiquées :

- pour l'usage par voie intrathécale ou intracérébroventriculaire, ni en traitement par des doses élevées.
- Pour l'usage chez les nouveau-nés (enfants de moins d'un mois).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) doit être administré seulement par les médecins expérimentés, qui ont des connaissances sur le traitement par un antimétabolite à cause de la possibilité des réactions toxique graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités**).
- La formulation de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), contenant de l'alcool benzylique, ne doit pas être administré par voie intrathécale ou intracérébroventriculaire ni en traitement par des doses élevées. (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- On a signalé des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (voir la rubrique **Populations particulières, Femmes enceintes** ci-dessous). Alors, l'usage est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer tant que la possibilité de la grossesse est exclue et les patients enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### Généralités

Des toxicités mortelles liées à une administration quotidienne accidentelle plutôt qu'à une administration hebdomadaire ont été signalées, en particulier chez les patients âgés. On doit

souligner au patient que la dose recommandée est prise une fois par semaine pour la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis, et que l'utilisation quotidienne de la dose hebdomadaire recommandée a mené à une toxicité fatale.

Des toxicités mortelles liées à une erreur de dosage intraveineuse ont été signalées. Une attention particulière doit être accordée au calcul de la dose.

À cause des possibilités de réactions toxiques graves (qui peuvent être mortelles), Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) ne doivent être employés que pour le traitement de maladies néoplasiques mettant la vie des personnes en danger ou en présence de formes graves, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, qui répondent mal à d'autres modalités de traitement. Le médecin doit informer le patient des risques d'un tel traitement et ce dernier doit être gardé sous surveillance constante.

Les régimes dans lesquels des doses élevées de méthotrexate sont recommandées pour le traitement de l'ostéosarcome doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les régimes comprenant des doses élevées de méthotrexate pour le traitement d'autres maladies néoplasiques sont actuellement à l'étude et leur avantage thérapeutique n'a pas encore été établi.

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 Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation). 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 et/ou une hémodialyse aiguë et intermittente, avec un dialyseur à débit élevé (voir **SURDOSAGE**). Si le traitement avec Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) 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 induire un « syndrome de lyse tumorale » chez les patients présentant des tumeurs à croissance rapide. Des mesures de soutien et de pharmacologie appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication.

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

Une toxicité gastro-intestinale, une anémie aplasique et une myélocytodépresseion d'une gravité

inattendue (entraînant parfois la mort) ont déjà été signalées lors de l'administration concomitante de méthotrexate (habituellement à dose élevée) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La toxicité du méthotrexate pour la moelle osseuse et les muqueuses dépend de la dose et de la durée d'exposition à des taux élevés ( $> 2 \times 10^{-8}$  mol/L [0,02  $\mu$ mol]) 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 :

- lorsqu'on a recours à des doses élevées de méthotrexate ( $> 1$  g/m<sup>2</sup>), on doit surveiller les concentrations sériques du médicament :
- des concentrations de médicament dépassant les concentrations excessives susmentionnées ( $2 \times 10^{-8}$  [0,02  $\mu$ mol]) pendant plus de 42 heures peuvent annoncer une toxicité importante
- lorsque la toxicité peut être minimisée par l'administration appropriée de leucovorine calcique
- lorsque des doses élevées de méthotrexate sont administrées, il est impératif d'alcaliniser l'urine afin de prévenir la cristallisation du méthotrexate ainsi que de son métabolite 7-hydroxy dans l'urine, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë.

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

On doit employer Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) avec beaucoup de circonspection en présence de débilité.

L'utilisation de schémas à forte dose de méthotrexate ( $\geq 500$  mg / m<sup>2</sup>) recommandé pour l'ostéosarcome nécessite des soins méticuleux. Les schémas posologiques élevés pour d'autres maladies néoplasiques sont expérimentaux et aucun avantage thérapeutique n'a été établi.

### **Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**

Faites preuve de prudence lors de l'administration de doses élevées de méthotrexate chez les patients recevant un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Des rapports de cas et des études pharmacocinétiques de population publiées suggèrent que l'utilisation concomitante de certains IPP, comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, avec le méthotrexate (surtout lors de doses élevées) peut augmenter et prolonger les concentrations sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite hydrométhotrexate, menant possiblement à une toxicité du méthotrexate. Dans deux de ces cas, une élimination retardée du méthotrexate a été observée lorsqu'une dose élevée de méthotrexate a été co-administrée avec des IPP, mais n'a pas été observée lorsque le méthotrexate a été co-administré avec de la ranitidine. Cependant, aucune étude d'interaction médicamenteuse évaluant le méthotrexate avec la ranitidine n'a été effectuée.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant une faible dose de méthotrexate. Ces lymphomes peuvent régressé après l'arrêt de méthotrexate sans traitement requis.

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.

### **Appareil gastro-intestinal**

En présence de vomissements, de diarrhée ou d'une stomatite entraînant la déshydratation, il faut interrompre le traitement avec Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) 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 une mort par perforation intestinale risquent de survenir. Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) doivent être utilisés avec des précautions extrêmes en présence d'ulcère gastroduodéal ou de colite ulcéreuse.

Il faut user de prudence lors de l'administration de méthotrexate à haute dose à des patients recevant un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP), car l'utilisation concomitante de certains IPP, comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, avec le méthotrexate (principalement à forte dose) peut augmenter et prolonger le taux sérique de le méthotrexate et / ou son métabolite hydrométhotrexate, pouvant entraîner des toxicités au méthotrexate (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

### **Paramètres hématologiques**

Il faut user de prudence si l'on emploie Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) 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 (leucocytes < 3000/mm<sup>3</sup>) a été observée chez deux patients, la thrombopénie (plaquettes < 1 000 000/mm<sup>3</sup>) chez six patients et la pancytopenie chez deux patients.

Le nadir des leucocytes circulants, des neutrophiles et des plaquettes survient habituellement entre 5 et 13 jours après une dose de bolus IV (avec récupération entre 14 et 28 jours). Les leucocytes et les neutrophiles peuvent occasionnellement présenter deux dépressions, la première survenant en 4 à 7 jours et la seconde après 12 à 21 jours, suivie d'une récupération. La suite clinique telle que la fièvre, les infections et l'hémorragie de divers sites peut être attendue.

En cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, le traitement avec Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) doivent être abandonnés immédiatement, si la numération globulaire baisse de façon notable. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut maintenir l'administration de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) seulement si ses avantages potentiels l'emportent sur le risque de myéлоdépression 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 (transaminases élevés) 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 et/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 du méthotrexate révèle souvent des changements histologiques, et on a signalé des cas de fibrose et de cirrhose ; les lésions causées par cette dernière ne sont pas toujours précédées par des symptômes ou des 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 à long terme. En présence de polyarthrite rhumatoïde, des anomalies persistantes des résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques peuvent précéder l'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose. Dans les études menées auprès de patients psoriasiques, l'hépatotoxicité a semblé être en 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 pré-existantes.

Le méthotrexate a provoqué la réactivation ou l'aggravation des infections à l'hépatite B et C, entraînant dans certains cas la mort. Certains cas de réactivation de l'hépatite B sont survenus après l'arrêt du traitement par le méthotrexate. Avant le traitement par Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), une évaluation clinique et de laboratoire doit être réalisée pour évaluer l'infection par le virus de l'hépatite B et l'hépatite C préexistantes. Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) ne sont pas recommandés chez les patients atteints d'hépatite B ou C active ou chronique.

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 développement d'une fibrose ou d'une cirrhose. Ces lésions ne sont parfois décelables que par biopsie.

On recommande habituellement d'effectuer 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 résultent 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 avec Methotrexate Injection, BP and Methotrexate Injection BP, la prudence doit rester de mise 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 indices 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 chez les patients rhumatisques. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités au méthotrexate 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 avec Methotrexate Injectable, BP and Methotrexate Injectable BP tout en surveillant l'évolution de l'état du patient suivant les recommandations précédentes. 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 avec Methotrexate Injectable, BP and Methotrexate Injectable BP.

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 1 500 mg), et auprès de 714 patients, soumis à une biopsie seulement pendant le traitement. 64 cas (7 %) de fibrose et un cas (0,1 %) de cirrhose ont été constatés. Des 64 cas de fibrose, 60 ont été déclarés modérés. 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**

Methotrexate Injectable, BP and Methotrexate Injectable BP 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 des résultats d'analyses de laboratoire.

L'immunisation risque d'être inefficace si elle est menée pendant un traitement au méthotrexate. L'immunisation au moyen de vaccins à base de virus 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 de méthotrexate par voie intraveineuse (1 g/m<sup>2</sup>). 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 répétées 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 rapportés chez des patients ayant reçu de faibles doses orales (4 à 8 mg / semaine) de traitement par le méthotrexate contre la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.

L'arrêt du traitement par le méthotrexate 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 focaux, comprenant une cécité transitoire, et des réflexes anormaux. La cause exacte de ces manifestations demeure inconnue.

Après administration du méthotrexate par voie intrathécale, une toxicité du système nerveux central peut survenir. On peut classer cette toxicité comme suit : arachnoïdite chimique, se manifestant par des symptômes tels que des céphalées, des dorsalgies, une rigidité nucale et de la fièvre ; parésie, habituellement transitoire, se manifestant par une paraplégie associée à l'atteinte d'une ou de plusieurs racines des nerfs rachidiens ; leucoencéphalopathie, se manifestant par une confusion, une irritabilité, une somnolence, de l'ataxie, une démence et, parfois, des convulsions graves.

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

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

### **Fonction rénale**

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, légère ou modérée, le traitement par le méthotrexate doit être instauré avec une extrême prudence et à une dose réduite, car l'insuffisance rénale prolonge la période d'élimination du méthotrexate. L'emploi du méthotrexate peut causer des lésions rénales qui peuvent mener à une insuffisance rénale aiguë. L'emploi de doses élevées de méthotrexate dans le traitement d'un ostéosarcome peut aussi causer des lésions rénales et provoquer une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est due principalement à la précipitation du méthotrexate et du 7- hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Pour une administration sécuritaire du médicament, il importe de surveiller de près la fonction rénale, et assurer une hydratation adéquate, une alcalinisation des urines et un 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 avec ou sans pneumopathie interstitielle ont également été rapportés à n'importe quel moment pendant le traitement à de 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 une fièvre, une toux, une dyspnée, une 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 une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent également se manifester. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, on devrait songer à la survenue possible d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

On a signalé des cas d'hémorragie alvéolaire durant l'emploi de méthotrexate. Cette manifestation pourrait également être associée à la vascularite ou à d'autres affections concomitantes. Si l'on soupçonne une hémorragie alvéolaire, on doit effectuer des évaluations sans délai 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. Une baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain ont également été rapportés pendant le traitement et

durant une courte période après qu'il a pris fin (voir **TOXICOLOGIE**). Le risque d'effets sur la reproduction doit être discuté avec les patients masculins et féminins prenant du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation). (Voir **TOXICOLOGIE**).

### **Peau et annexes cutanées**

On a signalé des réactions dermatologiques graves, parfois mortelles, incluant une érythrodermie bulleuse avec nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell), un syndrome de Stevens-Johnson, une dermatite exfoliative, une nécrose de la peau et un érythème multiforme, survenant chez des enfants et des adultes dans les jours qui suivent l'administration orale, intramusculaire ou intraveineuse du méthotrexate. 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, arthrite rhumatoïde ou 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 :** Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont contre-indiqués chez les femmes enceintes avec psoriasis ou 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. Il a été rapporté que le méthotrexate provoque une altération de la fertilité, de l'oligospermie et du dysfonctionnement menstruel chez l'homme pendant et peu de temps après l'arrêt du traitement. Méthotrexate peut causer une mort fœtale, une embryotoxicité, un avortement et des effets tératogènes, lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont contre-indiqués chez les femmes 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 du méthotrexate. Le délai optimal entre l'arrêt de l'administration du méthotrexate chez l'un ou l'autre des partenaires et le début de la grossesse n'a pas été clairement établi. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 et 12 mois. Le risque d'effets sur la reproduction doit être discuté avec les patients masculins et féminins prenant du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation).

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

**Pédiatrie (<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.

Un surdosage par une erreur de dosage intraveineuse (en particulier chez les juvéniles) s'est produit. Une attention particulière doit être accordée au calcul de la dose.

Les formulations de Methotrexate Injectable BP contenant l'agent de conservation alcool benzylique, sont contre-indiquées chez les nouveau-nés (enfants de moins d'un mois) (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'agent de conservation, alcool benzylique, a été associé à des événements indésirables graves, notamment le «syndrome de suffocation» et la mort chez les patients pédiatriques. Bien que des doses thérapeutiques normales de ce produit donnent ordinairement des quantités d'alcool benzylique sensiblement inférieures à celles rapportées en association avec le «syndrome de suffocation», la quantité minimale d'alcool benzylique à laquelle la toxicité peut se produire n'est pas connue. Le risque de toxicité de l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité hépatique à détoxifier le produit chimique. Les nouveau-nés prématurés et de faible poids de naissance peuvent être plus susceptibles de développer une toxicité.

**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.

Des toxicités mortelles liées à une administration quotidienne involontaire plutôt qu'à une administration hebdomadaire ont été signalées, en particulier chez les patients âgés. Les patients âgés doivent être surveillés étroitement en cas de signes précoces de toxicité hépatique, médullaire et rénale.

**Insuffisance rénale :** Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont contre-indiqués chez les patients avec l'insuffisance rénale sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

#### **Généralités :**

Il faut informer les patients prenant Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) des premiers signes and symptômes de toxicité et surveiller attentivement l'état des patients traités au Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) pour pouvoir déceler rapidement tout effet toxique.

La surveillance du taux sérique de méthotrexate peut réduire de manière significative la toxicité et la mortalité en permettant l'ajustement du dosage du méthotrexate et la mise en œuvre de mesures de sauvetage appropriées. Les patients sujets aux conditions suivantes sont prédisposés à développer des niveaux de méthotrexate élevés ou prolongés et bénéficient d'un contrôle de routine des niveaux: épanchement pleural, ascite, obstruction du tractus gastro-intestinal, traitement antérieur au cisplatine, déshydratation, acidurie et altération de la fonction rénale. Certains patients peuvent avoir une clairance retardée du méthotrexate en l'absence de ces caractéristiques. Il est important que les patients soient identifiés dans les 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut

ne pas être réversible si le sauvetage adéquat de la leucovorine est retardé de plus de 42 à 48 heures.

La surveillance des concentrations de méthotrexate devrait comprendre la détermination du taux de méthotrexate à 24, 48 ou 72 heures et l'évaluation du taux de déclin des concentrations de méthotrexate (pour déterminer la durée de continuer le traitement par la leucovorine).

L'évaluation initiale doit inclure une numération globulaire complète avec la numération différentielle et plaquettaire, les enzymes hépatiques, les tests de la fonction rénale et une radiographie thoracique. Au cours de doses initiales ou changeantes, ou pendant les périodes de risque accru de concentrations sanguines élevées de méthotrexate (par exemple, la déshydratation), une surveillance plus fréquente peut également être indiquée.

**Pendant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis, on recommande de surveiller :**

- **Hématologique :** Les patients doivent avoir leurs tests sanguins vérifiés au moins une fois par mois.
- **Hépatique :** Il n'est pas indiqué d'effectuer systématiquement une biopsie du foie avant un traitement au méthotrexate. Les tests de la fonction hépatique doivent être déterminés avant le début du traitement par Methotrexate Injectable, BP ou Methotrexate Injectable BP et ils doivent être surveillés tous les 1 à 2 mois. Une relation entre les tests anormaux de la fonction hépatique et la fibrose ou la cirrhose du foie n'a pas été établie. Des anomalies transitoires du test de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration du méthotrexate et ne sont généralement pas la cause de la modification du traitement par Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation). Des anomalies du test de la fonction hépatique persistantes juste avant le dosage et / ou la dépression de l'albumine sérique peuvent être des indicateurs de toxicité hépatique grave et nécessitent une évaluation.
- **Rénale :** La fonction rénale doit être surveillés tous les 1 à 2 mois.
- **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, en particulier si l'on peut avoir accès aux valeurs initiales.

**Pendant la thérapie des maladies néoplasiques:**

La surveillance plus fréquente est normalement requise durant la thérapie antinéoplasique pour les appareils hématologique, hépatique, rénale et respiratoire.

**EFFETS INDÉSIRABLES**

**Aperçu des effets indésirables du médicament**

En général, l'incidence et la sévérité 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 incluent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, la nausée et la détresse abdominale. Les autres effets indésirables fréquemment rapportés sont un malaise, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des étourdissements et une diminution de la résistance à l'infection. Les ulcérations de la muqueuse buccale sont généralement les premiers signes de toxicité.

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

<u>Troubles sanguins et lymphatiques:</u>	La leucopénie, l'anémie, l'anémie aplasique, la thrombopénie, la pancytopénie, l'agranulocytose, la lymphadénopathie et les troubles lymphoprolifératifs (y compris réversibles), la neutropénie et l'éosinophilie ont également été observés.
<u>Troubles cardiovasculaires :</u>	Péricardite, épanchement péricardique, (dommage au cœur, rare).
<u>Troubles oculaires:</u>	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire.
<u>Troubles gastro-intestinaux :</u>	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, hématomèse, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale et pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite.
<u>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</u>	Réactions anaphylactoïdes, vascularite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodose, hypogammaglobulinémie et mort subite.
<u>Troubles hépatobiliaires :</u>	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique.
<u>Infections :</u>	D'autres infections signalées comprenaient la nocardiose, l'histoplasmosse, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection à cytomégalovirus, y compris la pneumonie.
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u>	Diabète.
<u>Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os :</u>	Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose.
<u>Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes):</u>	Syndrome de lyse tumorale. Les lymphomes malins, qui peuvent régresser après l'arrêt du méthotrexate, peuvent survenir chez les patients recevant du méthotrexate à faible dose et ne nécessitent donc pas de traitement cytotoxique. Cesser d'abord Methotrexate Injectable, BP et Methotrexate Injectable BP et, si le lymphome ne régresse pas, un traitement approprié doit être instauré.

Troubles du système nerveux :

Augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien, la neurotoxicité, l'arachnoïdite, la paresthésie, les maux de tête, les étourdissements, la somnolence, les troubles de la parole, y compris la dysarthrie et l'aphasie; hémiparésie, parésie et convulsions. À la suite de faibles doses, il y a eu des rapports occasionnels de dysfonctionnement cognitif subtil transitoire, d'altération de l'humeur ou de sensations crâniennes inhabituelles, de leucoencéphalopathie ou d'encéphalopathie.

Troubles rénaux et urinaires :

Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale grave, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. Des cas de protéinurie ont été aussi observés.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires:

Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, troubles menstruelles, écoulement vaginal et gynécomastie; stérilité, avortement, malformations fœtales, perte de libido ou impuissance.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Pneumonie, alvéolite interstitielle/pneumonite souvent associée à une éosinophilie, une fibrose pulmonaire, une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, un épanchement pleural. Une dyspnée, une douleur thoracique, une hypoxie, une fibrose respiratoire, une pharyngite et une maladie pulmonaire obstructive interstitielle chronique alvéolite et hémorragie alvéolaire.

Troubles cutanés :

Éruptions cutanées érythémateuses, prurit, photosensibilité, pétéchies, perte de cheveux, nécrose cutanée, dermatite exfoliative, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, zona, vascularite, urticaire, modifications pigmentaires, acné, ecchymose, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), furonculose et télangiectasie. Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques.

Troubles vasculaires :

Hypotension et événements thromboemboliques (y compris la thrombose artérielle, la thrombose cérébrale, la thrombose veineuse profonde, la thrombose de la veine rétinienne, la thrombophlébite et l'embolie pulmonaire), la vasculite.

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

- Alopecie (fréquent)

- Diarrhée (fréquent)
- Étourdissements (fréquent)
- Enzymes hépatiques élevées (très fréquent)
- Leucopénie (fréquent)
- Nausées ou vomissements (très fréquent)
- Pancytopénie (fréquent)
- Éruptions cutanées, prurit ou 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et analyses de laboratoire.**

**Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition aux médicaments.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés après la commercialisation du méthotrexate:

Système organe-classe	Effet indésirables
Infections et infestations	Infections (y compris la septicémie fatale); pneumonie; pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> ; nocardiose; histoplasmosse; cryptococcose; zona; Hépatite H. simplex; H. simplex disséminé; infection à cytomégalovirus (y compris la pneumonie à cytomégalovirus); réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B; aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite C

Troubles sanguins et du système lymphatique	Agranulocytose; pancytopenie; leucopénie neutropénie lymphadénopathie et troubles lymphoprolifératifs (y compris réversibles); éosinophilie; anémie mégaloblastique; thrombose veineuse rénale; lymphome; anémie aplasique; hypogammaglobulinémie
Troubles du système nerveux	Augmentation de la pression du LCR; neurotoxicité; arachnoïdite paraplégie; stupeur; ataxie; démence; étourdissements; paresthésie
Troubles respiratoire, thoracique et médiastinale	Maladie pulmonaire interstitielle chronique; alvéolite; dyspnée; douleur de poitrine; hypoxie; toux; épanchement pluriel
Troubles gastro-intestinaux	Perforation intestinale; péritonite non infectieuse; glossite, nausée; pancréatite
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques; dermatite; petechiae
Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os	Osteonécrose
Troubles rénaux et urinaires	Proteinurie
Grossesse, puerpéralité et conditions périnatales	Mort fœtale, avortement
Système reproducteur et les troubles mammaires:	Dysfonction uro-génitale
Troubles générales et conditions du site d'administration	Pyrexie; frissons; malaise; fatigue; réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	Diabètes
Troubles ophtalmologiques	Cécité transitoire / perte de vision

## 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**

Le méthotrexate entre en compétition avec des folates réduits pour le transport actif à travers les membranes cellulaires au moyen d'un processus de transport actif à médiation par un seul transporteur. L'altération de la fonction rénale, ainsi que l'utilisation simultanée de médicaments tels que les acides organiques faibles qui subissent une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter de façon marquée les taux sériques de méthotrexate. Des études en laboratoire démontrent que le méthotrexate peut être déplacé de l'albumine plasmatique par divers composés, y compris les sulfamides, les salicylates, les tétracyclines, 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 de certains 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 (incluant la suppression de la moelle osseuse et l'anémie aplasique) et gastro-intestinale sévère. Ces médicaments ont été signalés pour réduire la sécrétion tubulaire de méthotrexate, dans un modèle animal, et peut augmenter sa toxicité en augmentant les niveaux de méthotrexate.

L'administration concomitante d'AINS ou de salicylates avec des doses plus faibles de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) doivent s'accompagner de prudence. Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), la possibilité d'une toxicité accrue avec l'utilisation concomitante d'AINS, y compris de salicylates, n'a pas été complètement explorée. Malgré les interactions potentielles, les études sur le méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont habituellement inclus l'utilisation concomitante de schémas posologiques constants d'AINS sans problème apparent. Il convient cependant de noter que les doses utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde (7,5 à 15 mg / semaine) sont légèrement inférieures à celles utilisées dans le psoriasis et que des doses plus élevées pourraient entraîner une toxicité.

#### **Les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)**

L'utilisation combinée du méthotrexate avec l'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine n'a pas été étudiée et pourrait augmenter l'incidence des effets indésirables.

#### **Amiodarone**

L'administration d'amiodarone à des patients recevant un traitement au méthotrexate pour le psoriasis a provoqué des lésions cutanées ulcérées.

#### **L-asparaginase**

Il a été rapporté que l'administration de L-asparaginase antagonise l'effet du méthotrexate.

#### **Diurétiques**

La suppression de la moelle osseuse et la diminution des taux de folates ont été décrites lors de

l'administration concomitante de triamtèrene 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 comme les sulfonylurées, l'acide aminobenzique, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne et les sulfamides, certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristinamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

### **Culot globulaire (globules rouges)**

Des précautions doivent être prises chaque fois que le culot globulaire (globules rouges) et le Methotrexate Injectable, BP ou le Methotrexate Injectable BP sont administrés simultanément. Les patients recevant une perfusion de méthotrexate de 24 heures et des transfusions subséquentes ont montré une toxicité accrue, probablement due à des concentrations sériques élevées de méthotrexate sérique.

### **Probénécide**

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

### **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**

Il faut user de prudence lorsqu'on administre des doses élevées de méthotrexate à des patients recevant des inhibiteurs de la pompe à protons (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. En effet, des rapports et des comptes rendus d'études pharmacocinétiques de population laissent penser que l'utilisation de certains IPP tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, conjointement avec le méthotrexate (surtout à doses élevées), peut causer une élévation des concentrations sériques de méthotrexate et/ou de l'un de ses métabolites, l'hydrométhotrexate, ainsi que le maintien prolongé de ces concentrations élevées, ce qui pourrait entraîner la survenue de manifestations toxiques du méthotrexate. On a observé entre autres deux cas où l'élimination du méthotrexate a été retardée consécutivement à l'administration conjointe de méthotrexate à doses élevées et d'un IPP, mais une telle interaction n'a pas été observée entre le méthotrexate et la ranitidine. Toutefois, aucune étude formelle n'a été menée en vue de déterminer les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate et la ranitidine.

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

Des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis ou de mycosis fongoïde (lymphome cutané à cellules T) recevant un traitement concomitant par méthotrexate et PUVA thérapie.

### **Médicaments néphrotoxiques**

Dans le traitement de patients atteints d'un ostéosarcome, on doit faire preuve de prudence si des doses élevées de méthotrexate sont administrées en association avec un agent chimiothérapeutique pouvant être néphrotoxique (p.ex., le cisplatine). La clairance du méthotrexate est diminuée par le cisplatine.

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 myélodépression 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 toxicité hématologique et gastro-intestinale ont été observés en association avec un traitement par le méthotrexate. L'utilisation de Methotrexate Injectable, BP et Methotrexate Injectable BP avec de la pénicilline doit être surveillée attentivement.

### **Ciprofloxacine**

Le transport tubulaire rénal est diminué par la ciprofloxacine; l'utilisation de Methotrexate Injectable, BP et Methotrexate Injectable BP avec ce médicament doit être surveillée attentivement.

### **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 triméthoprim-sulfaméthoxazole, et ils sont probablement dus à une diminution de la sécrétion tubulaire ou à un effet antifolate additif. L'utilisation simultanée de la *pyriméthamine* anti-protazoaire peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'un effet antifolate additif.

### **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 de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), et de mercaptopurine.

### **Vitamines**

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

Toutefois, des doses élevées de leucovorine peuvent réduire l'efficacité du méthotrexate administré par voie 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 B<sub>12</sub>, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, puisque l'administration de folates peut masquer les symptômes de carence en vitamine B<sub>12</sub>.

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 Methotrexate Injectable, BP ou Methotrexate Injectable BP 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 intraveineuse peut augmenter le risque d'effets indésirables graves sur le système nerveux, tels que des céphalées, une paralysie, un coma et un pseudo-accident vasculaire cérébral (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux**).

L'utilisation concomitant du méthotrexate avec d'autres agents cytotoxiques n'a pas été étudiée et pourrait augmenter l'incidence des effets indésirables.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les effets des produits herbe médicinale sur la pharmacocinétique de méthotrexate n'ont pas été étudiés.

### **Interactions médicament-analyse laboratoire**

Les interactions avec les analyses laboratoire n'ont pas été établis.

### **Interactions médicament-mode de vie**

L'utilisation d'alcool avec Methotrexate Injectable, BP et Methotrexate Injectable BP est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas été spécifiquement étudiés. Certains des effets (par exemple, étourdissements et fatigue) peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire ou à faire fonctionner des machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Maladies néoplasiques :**

- Les médicaments destinés à l'administration par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle préalable, permettant de déceler des particules ou un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent.
- Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) peut être administrée par les voies intramusculaire, intraveineuse (comme bolus), intra-artérielle, intrathécale ou intracérébroventriculaire (par un réservoir Ommaya installé dans le système nerveux central).
- La formulation de Methotrexate Injectable BP qui contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation est contre-indiquée chez les nouveau-nés et pour le traitement intrathécal, intracérébroventriculaire ou à haute dose (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) doivent 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 pleinement informé des risques encourus et devrait être sous la surveillance constante du médecin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Tous les schémas posologiques doivent être continuellement adaptés au patient individuel. Une dose d'essai initiale peut être administrée avant le calendrier de dosage régulier pour détecter toute sensibilité extrême aux effets indésirables (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). La myélosuppression maximale se produit généralement dans sept à dix jours.

- Le médecin et le pharmacien doivent tous deux souligner au patient que la dose recommandée est prise chaque semaine dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis, et que l'utilisation quotidienne erronée de la dose recommandée a entraîné une toxicité mortelle.

### **Posologie recommandée et adaptation posologique**

**Cancer du sein :** Les doses initiales de CMF comprendront 100 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide par voie orale du premier au 14<sup>e</sup> jour, 40 mg/m<sup>2</sup> de méthotrexate par voie intraveineuse le premier et le huitième jour, et 600 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile par voie intraveineuse, le premier et le huitième jour. Le cycle durera 28 jours (deux semaines de traitement, deux semaines sans traitement). Chez les patientes âgées de plus de 60 ans, la posologie du méthotrexate sera de 30 mg/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse, les premiers et huitièmes jours. Si la bilirubine totale dépasse 1,5 mg/dL, il faut diminuer la dose de méthotrexate de 50 % seulement.

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

**Tableau 1 - Protocole CMV\***

Médicaments**	Jours		
	1	2	8 <sup>¶</sup>
Cisplatine‡	-	100	-
Vinblastine	4	-	4
Méthotrexate***	30	-	30

\* Toutes les doses sont exprimées en mg/m<sup>2</sup>, et le cycle est répété le 22<sup>e</sup> jour.

\*\* Les patients de plus de 70 ans reçoivent 80 % de toutes les doses ; si les vomissements persistent jusqu'au 8<sup>e</sup> jour, aucun médicament n'est administré.

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

\*\*\* N'administrer aucun médicament si la baisse enregistrée au 8<sup>e</sup> jour est supérieure à 30 mL/min par comparaison au 1<sup>er</sup> jour ou si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, ou si la concentration de créatinine est supérieure à 1,8 mg/dL.

¶ Toute modification majeure de la dose des deux médicaments dépend de la gravité de la myélodépresseion.

**Tableau 2 - Protocole M-VAC\***

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

\* Toutes les doses sont exprimées en mg/m<sup>2</sup>, et le cycle est répété tous les 28 à 32 jours.

\*\* Chez les patients ayant subi une irradiation pelvienne au préalable, équivalente à plus de 2500 rad en 5 jours, réduire la dose de doxorubicine de 15 mg/m<sup>2</sup>.

\*\*\* Ne pas administrer de dose lorsque la numération leucocytaire est inférieure à 2 500 cellules/mm<sup>3</sup>, ou la

numération plaquettaire est supérieure à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>, ni en présence d'une mucosite.

**Cancer de la tête et du cou :** Le méthotrexate demeure le traitement standard chez les patients atteints de maladies récurrentes ou métastatiques. Il est administré en doses et schémas posologiques très variés (dont quelques-uns sont représentés dans le tableau suivant).

**Tableau 3**

Schéma posologique*
0,8 mg/kg, tous les 4 jours, par voie intraveineuse (i.v.)
25 - 50 mg, tous les 4 à 7 jours
60 mg/m <sup>2</sup> , une fois/semaine par voie i.v. ou 40 mg/m <sup>2</sup> 2 fois/semaine par voie i.v.
40 - 60 mg/m <sup>2</sup> , une fois/semaine par voie i.v.
80 mg/m <sup>2</sup> pendant 30 h, toutes les deux semaines, en augmentant la dose pour se rapprocher du seuil toxique
40 mg/m <sup>2</sup> , une fois/semaine par voie i.v.
40-200 mg/m <sup>2</sup> par voie i.v., les 1 <sup>er</sup> et 4 <sup>e</sup> jours de chaque semaine ; leucovorine les 2 <sup>e</sup> et 5 <sup>e</sup> jours
60 mg/m <sup>2</sup> , une fois/semaine par voie i.v.

\*Tiré de Devita et coll., CANCER, troisième édition, p. 496.

Comme traitement palliatif chez les patients atteints d'une maladie incurable au stade avancé et dont la fonction rénale est acceptable, il convient de commencer par du méthotrexate administré par voie intraveineuse, à raison de 40 à 50 mg/m<sup>2</sup>, une fois/semaine ou de 15 à 20 mg/m<sup>2</sup>, deux fois/semaine, en augmentant la dose par paliers hebdomadaires jusqu'à ce qu'on obtienne un degré de toxicité faible ou un effet thérapeutique.

**Cancer de l'estomac :** Le schéma posologique suivant a été employé en Belgique dans le cadre d'un essai clinique auprès de patients atteints d'un cancer de l'estomac résécable : méthotrexate (1,5 g/m<sup>2</sup> i.v., le premier jour, + 5-fluorouracile (1,5 g/m<sup>2</sup> i.v.) + leucovorine (15 mg/m<sup>2</sup> par voie orale ou par voie intraveineuse, toutes les 6 heures, pendant 72 heures) et Adriamycin (30 mg/m<sup>2</sup> i.v., le 15<sup>e</sup> jour). Le schéma est répété le 29<sup>e</sup> jour pendant 6 cycles.

**Choriocarcinome et maladies trophoblastiques similaires :** Le méthotrexate est administré par voie intramusculaire à raison de 15 à 30 mg/jour pendant 5 jours. De telles doses 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 généralement évaluée par une analyse quantitative de 24 heures de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ -HCG) dans l'urine, qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 h, habituellement après la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> dose, avec disparition complète des lésions mesurables en 4 à 6 semaines. Une à deux doses au méthotrexate est habituellement recommandée après la normalisation de la  $\beta$ -HCG. Une évaluation clinique minutieuse est essentielle avant chaque dose. 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, une chimiothérapie prophylactique par le méthotrexate est recommandée.

Le chorioadénome est considéré comme une forme envahissante de môle hydatiforme. En présence

de ces problèmes de santé, des doses de méthotrexate semblables à celles recommandées en cas de choriocarcinome doivent être administrées.

**Lymphomes :** Dans certains cas de tumeurs de Burkitt parvenues au stade I et II, le méthotrexate a entraîné des rémissions de longue durée. 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 doses entrecoupées de périodes de repos de 7 à 10 jours. Les lymphosarcomes au stade III peuvent répondre à un traitement d'association comprenant le méthotrexate, administré à raison de 0,625 à 2,5 mg/kg/jour.

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

**Tableau 4 – Protocole ProMACE-CytaBOM**

ProMACE-CytaBOM	1 <sup>er</sup> jour	8 <sup>e</sup> jour	14 <sup>e</sup> jour	15 <sup>e</sup> – 21 <sup>e</sup> jours
Cyclophosphamide 650 mg/m <sup>2</sup> i.v.	X			Aucune thérapie
Doxorubicine 25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	X			
Etoposide 120 mg/m <sup>2</sup> i.v.	X			
Cytarabine 300 mg/m <sup>2</sup> i.v.		X		
Bléomycine 5 mg/m <sup>2</sup> i.v.		X		
Vincristine 1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v.		X		
Méthotrexate 120 mg/m <sup>2</sup> i.v.		X		
		avec leucovorine comme antidote électif		
Prednisone 60 mg/m <sup>2</sup> par voie orale	X	-----X		
Cotrimoxazole : 2 doses par voie orale, 2 f.p.j., pendant les 6 cycles du traitement				

2 f.p.j. = deux fois par jour.

En présence d'un lymphome non-hodgkinien au stade précoce chez l'enfant, le méthotrexate s'est avéré efficace dans des chimiothérapies d'association.

**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 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. On a également administré le méthotrexate par voie intramusculaire à raison de 50 mg une fois/semaine ou de 25 mg deux fois/semaine.

**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 récives 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/m<sup>2</sup> en association avec 60 mg/m<sup>2</sup> 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 deux fois/semaine par voie intramusculaire, jusqu'à concurrence d'une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m<sup>2</sup>. On l'a également administré par voie intraveineuse, à raison de 2,5 mg/kg, tous les 14 jours. Si, malgré tout il y a récurrence, on peut induire de nouveau la rémission en reprenant le régime 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.

**Leucémie méningée :** Dans le traitement ou la prophylaxie de la leucémie méningée, on doit administrer le méthotrexate par voie intrathécale.

Pour une administration intrathécale, on doit diluer le méthotrexate sans agent de conservation, dans un diluant approprié, également sans agent de conservation, tel que le chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP, pour atteindre une concentration de 1 mg/mL.

Le volume de liquide céphalorachidien dépend de l'âge et non de la surface corporelle. À la naissance, ce volume se situe à 40 % du volume définitif et met plusieurs années avant d'atteindre le volume de l'adulte.

On a signalé que *l'administration du méthotrexate par voie intrathécale* à une dose de 12 mg/m<sup>2</sup> (15 mg au maximum) entraîne des concentrations faibles dans le liquide céphalorachidien et une efficacité réduite chez l'enfant ; chez l'adulte, le médicament atteint des concentrations élevées et s'avère très toxique.

Le schéma posologique suivant est fondé sur l'âge plutôt que sur la surface corporelle :

Âge (en années)	Dose (mg)
< 1	6
1	8
2	10
3 ou plus	12

Dans une étude menée auprès de patients âgés de moins de 40 ans, ce schéma posologique a semblé entraîner des concentrations de méthotrexate plus constantes dans le liquide céphalorachidien et une neurotoxicité moindre. Dans une autre étude, menée auprès d'enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), on a comparé ce régime à celui composé d'une dose de 12 mg/m<sup>2</sup> (15 mg au maximum) et on a observé une diminution importante du taux de rechute au niveau du SNC dans le groupe dont la dose avait été mesurée en fonction de l'âge.

Comme le volume de liquide céphalorachidien et le renouvellement cellulaire peuvent décroître avec l'âge, une diminution de la dose pourrait être indiquée chez les patients âgés.

Dans le traitement de la leucémie méningée, le méthotrexate peut être administré par voie intrathécale à intervalles de 2 à 5 jours. Cependant, l'administration à des intervalles de moins d'une semaine peut donner lieu à une toxicité subaiguë accrue. Le méthotrexate est administré jusqu'à ce que la numération cellulaire du liquide céphalorachidien soit redevenue normale. À ce moment-là, il est conseillé d'administrer une dose additionnelle. En prophylaxie de la leucémie méningée, le schéma posologique est pratiquement le même que dans le cas du traitement, sauf en ce qui concerne les intervalles d'administration. On recommande au médecin de consulter la documentation médicale portant sur ce sujet.

Des effets secondaires indésirables, surtout d'ordre neurologique, risquent de survenir au moment de l'injection intrathécale. Des doses fortes peuvent provoquer des convulsions. Le méthotrexate administré par voie intrathécale semble atteindre des concentrations importantes dans la circulation générale et, de ce fait, il risque de devenir toxique. Par conséquent, un traitement contre la leucémie par ce médicament, administré par voie générale, doit être adapté, réduit ou abandonné. Une atteinte leucémique focale du système nerveux central pourrait ne pas répondre à une chimiothérapie par voie intrathécale et serait mieux traitée par une radiothérapie.

**Carcinomatose leptoméningée :** Le traitement le plus courant de la carcinomatose leptoméningée consiste en l'administration du méthotrexate par voie intrathécale, seul ou en association.

Dans des conditions optimales, le traitement s'administre par un réservoir d'Ommaya et commence habituellement par une dose de méthotrexate de 10 mg/m<sup>2</sup>, administrée 2 fois/semaine, jusqu'à ce que la numération des cellules du liquide céphalorachidien atteigne des valeurs négatives. On diminue graduellement le traitement, pour passer d'abord à une dose hebdomadaire et, par la suite, à une seule dose, administrée tous les 2 mois.

**Ostéosarcome :** Pour être efficace, une chimiothérapie d'appoint nécessite l'administration de plusieurs agents cytotoxiques. Mis à part le méthotrexate, administré à des doses élevées, et la leucovorine employée comme antidote électif, cette chimiothérapie peut inclure la doxorubicine, le cisplatine et l'association de bléomycine, cyclophosphamide et dactinomycine (BCD), aux doses et schémas posologiques apparaissant au tableau suivant. La dose d'attaque d'un traitement par le méthotrexate à dose élevée correspond à 12 g/m<sup>2</sup>. Si cette dose ne suffit pas à produire une concentration sérique maximale de méthotrexate de 1 000 µmol (10<sup>-3</sup> mole/L) à la fin de la perfusion de méthotrexate, on peut porter la dose à 15 g/m<sup>2</sup> lors des traitements ultérieurs. Si le patient vomit ou ne tolère pas le médicament administré par voie orale, on lui administre de la leucovorine par voie intraveineuse ou intramusculaire, à la même dose et au même schéma posologique.

Médicament*	Dose*	Semaine de traitement après la chirurgie
-------------	-------	--

Méthotrexate	12 g/m <sup>2</sup> i.v. en perfusion de 4 heures (dose d'attaque)	4, 5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 29, 30, 44, 45
Leucovorine	15 mg, par voie orale, toutes les 6 h pour 10 doses, 24 h après le début de la perfusion de méthotrexate	
Doxorubicine** comme médicament unique	30 mg/m <sup>2</sup> /jour i.v. x 3 jours	8, 17
Doxorubicine**	50 mg/m <sup>2</sup> i.v.	20, 23, 33, 36
Cisplatine**	100 mg/m <sup>2</sup> i.v.	20, 23, 33, 36
Bléomycine**	15 unités/m <sup>2</sup> i.v. x 2 jours	2, 13, 26, 39, 42
Cyclophosphamide**	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. x 2 jours	2, 13, 26, 39, 42
Dactinomycine**	0,6 mg/m <sup>2</sup> i.v. x 2 jours	2, 13, 26, 39, 42

\* Link MP, Goorin AM, Miser AW, et coll.: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J of Med 1986 ; 314(No.25):1600-1606.

\*\* Voir la notice de conditionnement de chaque produit pour connaître les renseignements thérapeutiques complets. Une modification de la dose peut s'avérer nécessaire en raison de la toxicité induite par le médicament.

Lorsqu'il faut administrer ces doses élevées de méthotrexate, on doit se conformer rigoureusement aux directives de sécurité suivantes :

*DIRECTIVES CONCERNANT UN TRAITEMENT PAR LE METHOTREXATE SUIVI DE LA LEUCOVORINE COMME ANTIDOTE ELECTIF*

1. On doit retarder l'administration de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) jusqu'à rétablissement si :

- la numération leucocytaire est inférieure à 1 500/μL ;
- le taux des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 200/μL ;
- la numération plaquettaire est inférieure à 75 000/μL ;
- le taux de bilirubine sérique est supérieur à 1,2 mg/dl ;
- le taux d'ALT est supérieur à 450 U ;
- une mucosite est présente, jusqu'aux signes de guérison ;
- un épanchement pleural persistant est présent ; celui-ci doit être asséché complètement avant la perfusion.

2. On doit s'assurer que la fonction rénale est adéquate.

- a) Avant l'instauration du traitement, la créatinine sérique doit être normale et la clairance de la créatinine doit être supérieure à 60 mL/min.
- b) Il faut mesurer la créatinine sérique avant chaque nouvelle dose. Si elle a augmenté de 50 % ou plus par rapport à une valeur obtenue antérieurement, on doit établir la clairance de la créatinine et s'assurer que celle-ci est supérieure à 60 mL/min (même si la créatinine sérique se situe encore dans la plage des valeurs normales).

3. Il faut assurer l'hydratation des patients et entreprendre un traitement au bicarbonate de soude afin d'alcaliniser les urines.

- a) Administrer 1 000 mL/m<sup>2</sup> de liquide par voie intraveineuse, pendant 6 heures, avant le début

de la perfusion de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation). Continuer d'hydrater le patient à raison de 125 mL/m<sup>2</sup>/h (3 L/m<sup>2</sup>/jour) pendant la perfusion de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) et pendant les deux jours suivants.

b) Alcaliniser les urines afin de maintenir le pH au-dessus de 7 pendant la perfusion du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) et le traitement par la leucovorine calcique. Il suffit d'administrer du bicarbonate de soude par voie orale ou en le mélangeant à une solution intraveineuse séparée.

4. Répéter le dosage de la créatinine et de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sérique 24 heures après avoir commencé le traitement par le méthotrexate et au moins 1 fois/jour jusqu'à ce que la concentration de méthotrexate soit inférieure à  $5 \times 10^{-8}$  mol/L (0,05 µmol).
5. Le tableau ci-dessous sert de guide pour la posologie de la leucovorine calcique, fondée sur les concentrations sériques de méthotrexate.

Les patients qui connaissent un retard précoce de l'élimination du méthotrexate seront très probablement atteints d'une insuffisance rénale oligurique irréversible. En plus d'un traitement approprié par la leucovorine, il faut assurer chez ces patients une hydratation continue et l'alcalinisation des urines ainsi qu'une surveillance attentive des liquides et des électrolytes, jusqu'à ce que la concentration sérique du méthotrexate ait baissé sous la barre de 0,05 µmol et que l'insuffisance rénale soit résolue. Au besoin, une hémodialyse aiguë et intermittente, avec un dialyseur à débit élevé pourrait aussi s'avérer bénéfique chez ces patients.

6. Chez certains patients, on pourra noter des anomalies de l'élimination du méthotrexate ou des anomalies de la fonction rénale à la suite de l'administration du médicament, pouvant être importantes mais moins graves que celles décrites au tableau suivant. Ces anomalies s'accompagnent ou non de toxicité clinique importante. En cas de toxicité clinique importante, on doit prolonger de 24 heures additionnelles l'administration de leucovorine à titre d'antidote électif (au total 14 doses, en 84 heures) lors des doses ultérieures. Si l'on découvre des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ou des signes de toxicité clinique, on doit toujours envisager la possibilité que le patient prenne d'autres médicaments qui interagissent avec Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) (p.ex., des médicaments qui empêchent la liaison du méthotrexate à l'albumine sérique ou son élimination).

**RÉGIME POSOLOGIQUES DE LA LEUCOVORINE À TITRE D'ANTIDOTE ÉLECTIF APRÈS UN TRAITEMENT PAR DES DOSES ÉLEVÉES DE MÉTHOTREXATE**

Situation clinique	Résultats des analyses de laboratoire	Régime posologique de la leucovorine et durée du traitement
Élimination normale du méthotrexate	Taux de méthotrexate sérique d'environ 10 µmol, 24 h après	15 mg par voie orale, i.m. ou i.v., toutes les 6 h, pendant 60 h (10

	l'administration, de 1 µmol, après 48 h et de moins de 0,2 µmol après 72 h.	doses débutant 24 h après le début de la perfusion du méthotrexate).
Élimination tardive retardée du méthotrexate	Taux de méthotrexate sérique demeurant au-dessus de 0,2 µmol, 72 h, et de 0,05 µmol, 96 h après le traitement.	Continuer d'administrer une dose de 15 mg par voie orale, i.m. ou i.v., toutes les 6 h, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 0,05 µmol.
Élimination précoce retardée du méthotrexate et/ou signe de lésion rénale aiguë	Taux de méthotrexate sérique de 50 µmol ou plus, 24 h, ou de 5 µmol ou plus, 48 h après l'administration ; <b>ou</b> une élévation du taux de créatinine sérique de 100 % ou plus, 24 h après l'administration du méthotrexate (p.ex., une élévation de 0,5 mg/dL à 1 mg/dL ou plus).	150 mg i.v., toutes les 3 h, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 1 µmol ; plus, 15 mg i.v., toutes les 3 h, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 0,05 µmol.

## **Psoriasis**

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Dose hebdomadaire unique, par voie intramusculaire ou intraveineuse : de 10 à 25 mg/semaine jusqu'à l'obtention de la réponse adéquate.

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 réduire le schéma posologique de manière à administrer la plus faible dose de médicament possible et à allonger l'intervalle le plus possible.

## **Polyarthrite rhumatoïde :**

Schémas posologiques initiaux recommandés :

Les doses peuvent être ajustées progressivement pour obtenir une réponse clinique optimale, mais ne dépassent généralement pas une dose hebdomadaire totale de 20 mg.

La réponse thérapeutique commence habituellement dans les 3 à 6 semaines et le patient peut continuer à s'améliorer pendant 12 semaines ou plus. Après l'obtention du résultat souhaité sur le plan thérapeutique, la dose doit être réduite progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible. La durée optimale de la thérapie est inconnue; des données limitées provenant d'études à long terme indiquent que l'amélioration clinique initiale est maintenue pendant au moins 2 ans avec la poursuite du traitement.

## **Populations particulières**

**Insuffisance rénale:** Le méthotrexate est excrété dans une large mesure par les reins. Par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le fournisseur de soins de santé peut avoir besoin d'ajuster la dose pour éviter l'accumulation de médicament. Le tableau ci-dessous indique les doses de départ recommandées chez les patients insuffisants rénaux; le dosage peut nécessiter un ajustement supplémentaire en raison de la grande variabilité de la PK inter-sujet. Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Tableau 5: Ajustements de dose chez les patients avec l'insuffisance rénale**

Clairance de créatinine (mL / min)	% Dose standard à administrer
>80	Dose entière
80	75
60	63
50	56
<50	Utiliser une thérapie alternative

**Pédiatrie (<18 ans):** L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies, sauf en chimiothérapie anticancéreuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Populations particulières, Pédiatrie**).

**Personnes âgées (≥65 ans) :** En raison de la diminution de la fonction hépatique et rénale ainsi que de la diminution des réserves de folate dans la population âgée, des doses relativement faibles (surtout dans les indications de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis) doivent être surveillées précocement. des signes de toxicité. Voir le tableau 5 pour les doses réduites chez les patients en oncologie atteints d'insuffisance rénale.

### **Dose manquée**

Si vous manquez une dose programmée, contactez votre médecin pour obtenir des instructions.

### **Administration**

#### **Dilution :**

#### **Formulation Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation)**

Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) peut être dilué avec n'importe laquelle des solutions pour perfusion intraveineuse énumérées ci-dessous et dont la concentration se situe entre 0,4 et 2 mg/mL. Le produit dilué doit être utilisé dans les 24 heures suivantes s'il est conservé à la température entre 20°C - 25°C (température ambiante). Après ce laps de temps, toute portion inutilisée doit être jetée afin d'éliminer le risque de contamination microbienne.

#### **Solutions :**

Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable  
Solution de dextrose à 5 % injectable  
Solution de dextrose à 4 % et de chlorure de sodium à 0,18 % injectable  
Solution de Ringer injectable

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

Si on opte pour un diluant sans agent de conservation, on doit se servir de la solution immédiatement en raison du risque de prolifération microbienne. On conseille de protéger les solutions diluées de la lumière.

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

Les produits sans agent de conservation inutilisés devraient être jetés en raison du risque de prolifération microbienne.

#### **Formulation Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation)**

Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) peut être dilué avec n'importe laquelle des solutions pour perfusion intraveineuse énumérées ci-dessous et dont la concentration se situe entre 0,4 et 2 mg/mL. Le produit dilué doit être utilisé dans les 24 heures suivantes s'il est conservé à la température entre 20°C - 25°C (température ambiante).

#### **Solutions :**

Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable  
Solution de dextrose à 5 % injectable  
Solution de dextrose à 4 % et de chlorure de sodium à 0,18 % injectable  
Solution de Ringer injectable

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

Si on opte pour un diluant sans agent de conservation, on doit se servir de la solution immédiatement en raison du risque de prolifération microbienne. On conseille de protéger les solutions diluées de la lumière.

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

#### **Distribution des flacons grand format pour pharmacies ( Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation)):**

Les flacons grand format pour pharmacies renferment 25 mg/mL de méthotrexate (sous forme de

méthotrexate de sodium) dans 20 mL ou 40 mL de solution isotonique stérile, **sans agent de conservation** (voir **Composition**).

Les flacons grand format pour pharmacies sont réservés aux hôpitaux ayant un programme approuvé de préparation de mélanges pour administration intraveineuse. Il est recommandé que le flacon demeure dans sa boîte jusqu'au moment de son utilisation. Le flacon de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) doit être inspecté pour des dommages et des signes visibles de fuites. Si des signes de bris ou de fuite sont observés, ne pas utiliser. Incinérer l'emballage non ouvert.

Les flacons grand format pour pharmacies sont réservés à l'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE SEULEMENT à des fins de préparation multiples par ponction unique (voir **Instructions spéciales - Manipulation et mise au rebut des médicaments cytotoxiques**).

Le contenu des flacons grand format pour pharmacies devrait être utilisé en l'espace de 8 heures. Jeter toute portion inutilisée. Les solutions diluées préparées à partir des flacons grand format pour pharmacies, qui sont conservées à la température ambiante (20°C - 25°C), devraient être utilisées dans les 24 heures qui suivent la perforation initiale.

Les flacons grand format pour pharmacies ne contiennent aucun agent de conservation. La manipulation en milieu hospitalier doit se faire avec une prudence extrême, afin de réduire le risque d'introduction de microorganismes.

Incompatibilités : On ne doit pas mélanger au méthotrexate d'autres médicaments dans le même flacon de perfusion. Il a été signalé que le méthotrexate était incompatible avec la cytarabine, le fluorouracile et le phosphate sodique de prednisolone ; son incompatibilité avec le fluorouracile a cependant été remise en question. Des études subséquentes documentées dans la littérature indiquent que le méthotrexate et la cytarabine sont physiquement et chimiquement stables dans les mélanges intraveineux sur une gamme de concentrations et dans une variété de véhicules typiques. Un mélange de méthotrexate, de cytarabine et de succinate sodique d'hydrocortisone, dans divers liquides de perfusion, a été trouvé visuellement compatible pendant au moins huit heures à 25 °C, bien qu'on ait gardé des mélanges pendant plusieurs jours sans que des précipités ne se forment. En général, la compatibilité de tout médicament mélangé avec Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) doit être assurée avant l'administration du patient.

Il faut éviter tout contact entre le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) avec des solutions acides, car ce médicament est très peu soluble en milieu acide, et il risque de précipiter. Les incompatibilités cliniques sont indiquées à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

## **SURDOSAGE**

Le surdosage de méthotrexate survient en cas d'administration par voie intrathécale, bien que des cas de surdosage aient aussi été signalés lors de l'administration par voies intraveineuse et intramusculaire.

Il faut interrompre ou réduire la dose du médicament dès les premiers signes d'ulcération ou d'hémorragie, en cas de diarrhée ou de dépression marquée du système hématopoïétique. La leucovorine est indiquée pour diminuer la toxicité 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/ou 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 la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, vous devez communiquer avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## **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 répllication 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. L'administration de doses élevées de méthotrexate, suivie par celle de leucovorine, fait partie du traitement des patients présentant un ostéosarcome non métastatique.

À l'origine, pour justifier l'emploi de doses élevées de méthotrexate, on s'appuyait sur le concept de la sauvegarde sélective des tissus normaux par la leucovorine. Des observations plus récentes laissent croire qu'une dose élevée de méthotrexate peut également surmonter la résistance au méthotrexate causée par le blocage du transport actif, une affinité moindre de l'acide dihydrofolique-réductase pour le méthotrexate, des taux accrus d'acide dihydrofolique-réductase provenant d'une amplification génique ou encore une polyglutamation décriée du méthotrexate. Le mode d'action réel demeure inconnu.

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 :** En général, le méthotrexate est complètement absorbé à la suite de l'administration parentérale et, après une injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales sont atteintes en l'espace de 30 à 60 minutes.

**Distribution :** Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus corporels avec les concentrations les plus élevées 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 (de 40 à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate administré par voie parentérale, ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne à des doses thérapeutiques.

**Métabolisme :** À faibles doses, le méthotrexate ne semble pas subir de métabolisme important; suivant une thérapie à forte dose, 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.

**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 en moyenne de 12 L / h, mais il existe une grande variation interindividuelle. 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 parentérale. On peut obtenir des concentrations élevées de médicament, si besoin est, par une administration intrathécale directe.

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/m<sup>2</sup>). Chez les patients recevant des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est de 8 à 15 heures.

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.

**Pédiatrie:** Chez les patients pédiatriques recevant du méthotrexate pour une leucémie lymphocytaire aiguë (6,3 à 30 mg / m<sup>2</sup>), la demi-vie terminale varie de 0,7 à 5,8 heures.

**Personnes âgées:** La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. En raison de la diminution de la fonction hépatique et rénale ainsi que de la diminution des réserves de folate dans cette population, des doses relativement faibles (en particulier dans les indications de PR et de psoriasis) doivent être prises en compte.

**Insuffisance rénale:** Puisque l'excrétion rénale du méthotrexate est la principale voie d'élimination

avec 80% à 90% des doses quotidiennes uniques de méthotrexate excrété par les reins dans les 24 heures, le méthotrexate est retenu en présence d'insuffisance rénale et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les cellules tissulaires dans de telles conditions, donc chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le fournisseur de soins de santé peut avoir besoin d'ajuster la dose pour éviter l'accumulation de médicament.

**Insuffisance hépatique:** L'excrétion hépatique de méthotrexate est une voie d'élimination mineure. Cependant, les cellules du foie semblent retenir certaines quantités du médicament pendant des périodes prolongées même après une seule dose thérapeutique. Des précautions particulières sont indiquées en présence d'atteinte hépatique préexistante ou d'altération de la fonction hépatique.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

### **Formulation Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation)**

Garder dans un endroit hors de la portée des enfants.

Conserver les flacons de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) entre 15°C et 25°C. Protéger de la lumière et contre le gel. Jeter toute portion inutilisée.

Il est recommandé que le flacon demeure dans sa boîte jusqu'au moment de son utilisation. Le flacon de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) doit être inspecté pour des dommages et des signes visibles de fuites. Si des signes de bris ou de fuite sont observés, ne pas utiliser. Incinérer l'emballage non ouvert.

### **Formulation Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation)**

Garder dans un endroit hors de la portée des enfants.

Conserver les flacons de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) entre 15°C et 25°C. Protéger de la lumière et contre le gel.

Flacons à dose multiples (50 mg / 2 mL et 500 mg / 20 mL) de méthotrexate contenant de l'alcool benzylique doit être conservé entre 2 et 8 ° C après la perforation des flacons pendant un maximum de quatre semaines (30 jours). Protéger de la lumière. Des techniques aseptiques doivent être utilisées lors de la manipulation de flacons perforés pour éviter la contamination.

Il est recommandé que le flacon demeure dans sa boîte jusqu'au moment de son utilisation. Le flacon de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) doit être inspecté pour des dommages et des signes visibles de fuites. Si des signes de bris ou de fuite sont observés, ne pas utiliser. Incinérer l'emballage non ouvert.

## **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 destruction :** 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. La préparation de solutions antinéoplasiques devrait se faire sous une hotte verticale à courant laminaire (hotte biologique de sécurité - classe II).
3. Le personnel qui prépare des solutions de méthotrexate doit porter des gants en PVC, des lunettes protectrices et des vêtements de protection, tels qu'une blouse et un masque jetables.
4. Le personnel qui prépare et manipule régulièrement des antinéoplasiques doit subir un test sanguin tous les 6 mois.

**Destruction :**

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 toutes les aiguilles, seringues, flacons et autres articles qui ont été en contact avec le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) dans un sac de plastique étanche portant la mention « déchet dangereux ». Incinérer à 1000°C ou plus. Les flacons hermétiquement fermés risquent d'exploser.
3. Si l'on ne peut recourir à l'incinération des déchets, rincer à grande eau toutes les aiguilles, seringues, tubulures et autres articles qui ont été en contact avec les solutions de méthotrexate, puis jeter l'eau de rinçage dans un évier sous l'eau courante.
4. Rincer les flacons avec la quantité d'eau appropriée à l'aide d'une seringue hypodermique. Retirer la solution et la jeter dans un évier sous l'eau courante. Jeter le matériel et les flacons rincés d'une manière sûre.

**Nettoyage :** Le matériel réutilisable qui est entré en contact avec les solutions du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) peut être rincé avec de l'eau, puis bien lavé avec de l'eau et du savon.

**Renversement ou contamination :**

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Déposer le produit renversé dans un contenant approprié (une boîte pour le verre brisé), puis dans un sac de polyéthylène ; nettoyer le

produit restant en l'absorbant à l'aide de compresses de gaze ou de serviettes ; laver la surface avec de l'eau et l'essuyer en l'absorbant à nouveau avec des compresses de gaze ou des serviettes, puis déposer le tout dans un sac ; 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.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

(1) **La formulation du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation)** est présentée en flacons contenant 25 mg de méthotrexate (sous forme de sel sodique) comme suit :

25 mg/mL de méthotrexate    50 mg / 2 mL

25 mg/mL de méthotrexate    500 mg / 20 mL

25 mg/mL de méthotrexate    1 g / 40 mL

**Packaging :**    *flacons à 2mL sont disponible dans un carton de 10 flacons*  
*flacons à 20mL et 40mL sont disponible dans un carton de 1 flacon*

**Composition:** Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) est une solution stérile, isotonique contenant les ingrédients suivants : méthotrexate 25 mg/mL, chlorure de sodium 4,9 mg/mL, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique pour ajuster le pH et de l'eau pour injection q.s. à 1 mL.

(2) **La formulation du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation)** est présentée en flacons à dose multiple contenant 25 mg de méthotrexate (sous forme de sel sodique) comme suit :

25 mg/mL de méthotrexate    50 mg / 2 mL

25 mg/mL de méthotrexate    500 mg / 20 mL

**Packaging :**    *flacons à 2mL sont disponible dans un carton de 10 flacons*  
*flacons à 20mL sont disponible dans un carton de 1 flacon*

**Composition:** Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) est une solution stérile, isotonique contenant les ingrédients suivants : méthotrexate 25 mg/mL avec 2.6mg/mL chlorure de sodium, 0,9% v/v alcool benzylique (agent de conservation), hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique pour ajuster le pH, et de l'eau pour injection q.s. à 1 mL.

## PART II- RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune :** Méthotrexate

**Nom chimique :**

*Selon Ph. Eur. :*

- Acide (2S)-2- {[4- {[2,4-diaminoptéridin-6-yl] méthyl] (méthyl)amino} benzoyl] amino} pentanedioïque

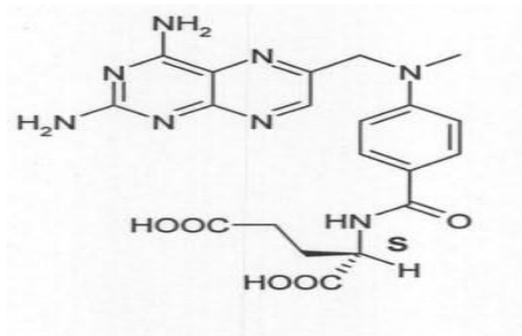
*Selon USP :*

- Acide N-(4- {[2,4-diamino-6-ptéridinyl] méthyl] (méthyl)amino} benzoyl) -L-glutamique
- Acide (+) N-(p- {[2,4-diamino-6-ptéridinyl] méthyl] (méthyl)amino} benzoyl) -L-glutamique

**Formule moléculaire et masse moléculaire :**

$C_{20}H_{22}N_8O_5$  (454.45 g.mol<sup>-1</sup>)

**Formule développée :**



**Propriétés Physicochimiques :**

**Forme Physique :** une poudre cristalline jaune à brun orangé. Ne contient pas plus de 12% d'eau. Le méthotrexate est composé d'acide 4-amino-10-méthylfolique et de composés étroitement apparentés. Il est l'équivalent d'au moins 94.0% du  $C_{20}H_{22}N_8O_5$  calculé sur la base anhydre. La solution parentérale est préparée avec le sel sodique mais l'activité est toujours exprimée d'après l'acide.

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

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacocinétique chez l'humain**

#### **Absorption**

Généralement, le méthotrexate est complètement absorbé quand il est administré par des voies parentérales. 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 approximativement de 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état stationnaire est approximativement de 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 cellulaires par un processus de transport actif à un seul vecteur. À des concentrations sériques supérieures à 100 µmol, le transport par diffusion passive devient une voie importante par laquelle des concentrations intracellulaires efficaces peuvent être obtenues. Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines. Des études menées en laboratoire ont montré que le méthotrexate peut être déplacé de son site de liaison avec l'albumine plasmatique par différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate administré par voie parentérale à des doses thérapeutiques ne traverse pas la barrière hémato-céphalorachidienne. D'autre part, des concentrations élevées du médicament dans le liquide céphalorachidien peuvent être obtenues 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 son absorption, le méthotrexate se transforme en polyglutamates par un métabolisme hépatique et intracellulaire, 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 utilisées 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.

### **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/m<sup>2</sup>). Chez les patients recevant des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est de 8 à 15 heures.

### **Écrétion**

L'excrétion rénale constitue la voie primaire d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration. Avec une administration intraveineuse, 80 % à 90 % d'une dose administrée 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. Certaines recherches mettent l'hypothèse que le méthotrexate serait soumis à une recirculation entérohépatique.

L'excrétion rénale se fait par une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire reliée à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients psoriasiques ayant reçu des doses comprises 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. Une corrélation excellente a été signalée 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 la toxicité du méthotrexate. 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'autres causes, 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 durant 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<sub>50</sub>) sont liés à des doses comprises entre 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<sub>50</sub>) apparaissent 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. Les effets toxiques après l'administration répétée de méthotrexate chez la souris et le rat ont été étudiés. 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 de carcinogénicité de 22 mois 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. Il a donc été 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; lorsque des doses quotidiennes de 0,5 mg/kg et 0,4 mg/kg ont été administrées, 5 jours par semaine, toutes les 2 semaines, pendant 3 mois chez le chien et pendant 10 mois, chez le rat, il a été constaté qu'elles ne provoquaient presque aucun effet toxique. Le méthotrexate est utilisé fréquemment en milieu clinique à des doses proches du niveau toxique et pouvant causer une dépression sévère de toutes les lignées cellulaires sanguines. Une surveillance constante est recommandée, 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 (plasmatiques). En ce qui a trait à la moelle osseuse et au tractus gastro-intestinal, le facteur de temps critique a été évalué à 42 heures et la concentration plasmatique critique à  $2 \times 10^{-8}$  M. 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  $2 \times 10^{-8}$  M pendant plus de 42 heures auront un effet toxique à la fois sur la moelle osseuse et sur l'épithélium gastro-intestinal. Cette toxicité peut être minimisée 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. Des cas d'atrophie hépatique, de nécrose, de cirrhose, de stéatose hépatique et de fibrose périporte ont été signalés.

## 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. McDonald CJ and Bertino JR. Parenteral Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1969; 100:655-668.
29. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. Dermatology Digest. 1973; 12:49-53.
30. Weinstein GD and Velasco J. Selective Action of Methotrexate on Psoriatic Epidermal Cells. J of Investigative Dermatology. 1972; 59:121-127.
31. Coe RO and Bull FE. Cirrhosis Associated with Methotrexate Treatment of Psoriasis. JAMA. 1968; 206:1515-1520.
32. Weinstein CD, et al. Cooperative Study. Psoriasis-Liver Methotrexate Interactions. Arch Derm. 1973; 108:36-42.
33. Pearce HP and Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: An early sign of Methotrexate toxicity. Am Acad Dermatol. 1996;35:835-838.

#### **Interactions avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

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

42. Mandel MA. The synergistic effect of salicylates on Methotrexate toxicity. *Plastic and Reconstructive Surg.* 1976; 733-737.

43. Singh RR, et al. Fatal interaction between Methotrexate and Naproxen. *Letter, Lancet.* 1986; 1390.

44. Thyss A, et al. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between Methotrexate and Ketoprofen. *Lancet.* 1986; 256-258.

### **Interaction avec la radiothérapie**

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

### **Hémodialyse**

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

### **Généralités**

47. Kremer JM, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis & Rheumatol.* 1994; 37(3):316-328.

48. Goodman TA, et al. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1994; 20(2):513-28.

49. Tett SE, et al. Use of Methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. *Drugs & Aging.* 1996; 9(6):458-71.

50. Said S, et al. Systemic treatment: Methotrexate. *Clinics in Dermatology.* 1997; 15(5):781-97.

51. Evans WE, et al. *Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring*, 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver WA, 1992.

52. Green JA, et al. Drug interactions with cytotoxic agents. *Cancer Topics.* 1990; 7(11); 126-128.

53. Nierenberg W, et al. Toxic reaction to Methotrexate in a patient receiving penicillin and furosemide: a possible interaction. *Arch-Dermatol.* 1983; 119(6): 449-50.

54. Squire EN, et al. Unexpected adverse effects of Methotrexate (MTX) when used in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy-Asthma-Immunol.* 1996; 76(1):106 (Abs).

55. Glynn Barnhart AM, et al. Effect of low-dose Methotrexate on the deposition of glucocorticoids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 88(2):180-86.
56. Glynn Barnhart AM, et al. Effect of Methotrexate on prednisolone and theophylline pharmacokinetics. *Pharmacotherapy.* 1990; 10(3):255.
57. Yokoo H, Nakazato Y, Harigaya Y, et.al. Massive myelinolytic leukoencephalopathy in a patient medicated with low-dose oral methotrexate for rheumatoid arthritis: an autopsy report. *Acta Neuropathol.* 2007;114:425-430.
58. Worthley S, McNeil J. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:335-337.
59. Renard D, Westhovens R, Vandenbussche E, et.al. Reversible posterior leukoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol.* 2004;251:226-228.
60. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, et.al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol.* 2007;14:309-314.
61. Electronic communication from Yasuo Sugano, Labeling Group, PV Dept. Medical Affairs, WKK; 01 August 2008.
62. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-1099.
63. Monographie de <sup>Pr</sup>Methotrexate (méthotrexate, comprimés USP, Méthotrexate injectable USP), ® M.C. de Wyeth, Pfizer Canada inc., utilisée sous licence. Date de révision : 13 décembre 2016. Numéro de contrôle : 198792.
64. Monographie de <sup>Pr</sup>pms-Methotrexate (méthotrexate, comprimés USP). Date de révision : 24 août 2017. Numéro de contrôle : 205553.
65. Monographie de <sup>Pr</sup>Methotrexate Injection USP, Pfizer Canada Inc., Date de révision : 8 juillet 2019. Numéro de contrôle : 224776

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### PrMÉTHOTREXATE INJECTABLE BP (sans agent de conservation)

#### PrMÉTHOTREXATE INJECTABLE BP (avec agent de conservation)

Lisez ce dépliant avant de commencer Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation). Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ces médicaments. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour discuter votre état de santé, votre traitement, et pour demander s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation).

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament

Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) appartiennent à un groupe de médicaments connus sous le nom antimétabolites. On l'administre à fortes doses pour le traitement de nombreux types de cancers, dont le cancer du sein, le lymphome non hodgkinien et la leucémie. On peut aussi l'administrer en doses plus faibles pour le traitement du psoriasis grave et de la polyarthrite rhumatoïde grave.

##### Effets de ce médicament

Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) agissent en bloquant une enzyme nécessaire à la survie des cellules de l'organisme. Il nuit ainsi à la croissance de certaines cellules, comme les cellules cutanées à croissance rapide dans le psoriasis. En présence de polyarthrite rhumatoïde, le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) agissent sur les cellules inflammatoires qui causent l'enflure des articulations. L'administration du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) servent à maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais ne les guérit pas. En présence de cancer, le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) agissent 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.

conservation) agissent en bloquant un processus enzymatique dans les cellules cancéreuses de sorte qu'elles ne puissent pas croître. Ce médicament peut toutefois toucher aussi certaines cellules normales de l'organisme.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) dans les circonstances suivantes :

- Si vous êtes allergique à tout ingrédient du médicament.
- Si vous avez des problèmes rénaux sévères.
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes enceinte. Le méthotrexate peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes capables de procréer ne devraient pas commencer un traitement par Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.
- Si vous allaitez.
- Si vous avez du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde et un des suivants :
  - l'alcoolisme (boire de l'alcool excessif)
  - maladie du foie chronique
  - immunodéficience (la résistance aux maladies infectieuses est réduite)
  - troubles sanguins
- Si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*.

Les formulations de méthotrexate et les diluants contenant des conservateurs ne doivent pas être utilisés pour une administration intrathécale (injectée dans le canal ou le liquide spinal), intracérébroventriculaire (injectée dans le ventricule) ou à haute dose.

Les formulations Méthotrexate Injectable BP avec agent de conservation (alcool benzylique) ne doivent pas être utilisées chez les nouveau-nés (enfant de moins d'un mois).

##### Ingrédient médicamenteux

Méthotrexate (Mé-tho-TREX-ate).

##### Ingrédients non médicamenteux importants

- (1) **Méthotrexate Injectable BP (formulation sans agent de conservation)** : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide hydrochlorique et eau pour injection.
- (2) **Méthotrexate Injectable BP (formulation avec**

**agent de conservation)** : chlorure de sodium, alcool benzylique, hydroxyde de sodium, acide hydrochlorique et eau pour injection.

**Formes pharmaceutiques**

**(1) Méthotrexate Injectable BP (formulation sans agent de conservation) :**

25 mg/mL méthotrexate – 50 mg / 2 mL flacon à usage unique

25 mg/mL méthotrexate – 500mg/20mL flacon à usage unique

25 mg/mL méthotrexate – 1 g / 40 mL flacon à usage unique

Remarque :

- flacons à 2mL disponible dans un carton à 10 flacons
- flacons à 20mL et 40mL disponible dans un carton à 1 flacon

**(2) Méthotrexate Injectable BP (formulation avec agent de conservation) :**

25 mg/mL méthotrexate – 50mg/2mL flacon à dose multiple

25mg/mL méthotrexate – 500mg/20mL flacon à dose multiple

Remarque :

- flacons à 2mL disponible dans un carton à 10 flacons
- flacons à 20mL disponible dans un carton à 1 flacon

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions**

Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) doivent être prescrits par un médecin expérimenté dans l'utilisation du traitement antimétabolite.

- Les formulations de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) contenant l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisés pour une administration intrathécale, intracérébroventriculaire ou à haute dose.
- Les formulations Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) contenant l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisées chez les nouveau-nés.
- Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) peuvent causer des effets toxiques graves, pouvant entraîner la mort.
- Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec

agent de conservation) peuvent causer une anomalie congénitale (bébés déformés) ou la mort d'un bébé à naître lorsqu'il est utilisé chez la femme enceinte. Les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ne doivent pas prendre Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Methotrexate Injectable BP (avec agent de conservation).

Avant de commencer un traitement au Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), parlez avec votre médecin ou pharmacien si vous avez l'une des conditions suivantes :

- Vous avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique au Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou au Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation).
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Le méthotrexate peut causer des malformations congénitales (bébés déformés) ou la mort d'un bébé à naître. Les patients masculins et féminins doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces tout le temps pendant qu'ils prennent Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) et quelques mois après la dernière dose du médicament. Le méthotrexate peut causer la stérilité (infertilité), qui pourrait être permanente. Assurez-vous d'en discuter avec votre médecin avant de prendre Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation). Prévenez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant que vous prenez Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation).
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. Le méthotrexate peut provoquer des effets secondaires graves. N'allaiter pas pendant que vous prenez le médicament
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous souffrez d'une maladie du rein.
- Vous êtes déshydraté, vous avez des vomissements fréquents ou de la diarrhée à répétition, ou vous transpirez beaucoup.
- Vous avez ou avez eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C
- Vous avez des problèmes pulmonaires
- Vous avez des problèmes avec votre système immunitaire, ou des infections
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels que des vomissements, de la diarrhée, des plaies dans la bouche ou une inflammation, un ulcère ou

une colite (ulcère de l'intestin)

- Vous avez une maladie de la peau
- Vous avez un trouble neurologique
- Vous buvez de l'alcool

Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) augmentent la sensibilité à la lumière du soleil. Évitez l'exposition au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire lorsque vous prenez ce médicament.

Le méthotrexate peut provoquer des saignements soudains dans les poumons, phénomène appelé *hémorragie alvéolaire*. Si vous crachez ou tousssez subitement du sang, rendez-vous à l'hôpital immédiatement, car vous aurez besoin de soins urgents. L'hémorragie alvéolaire survient chez des patients qui ont déjà des problèmes de santé, tels que des affections rhumatismales (douleurs dans les articulations) ou la vascularite (enflure d'une artère ou d'une veine).

#### **Précautions pendant l'utilisation de ce médicament**

- Ne prenez pas le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) chaque jour ou plus que la dose prescrite. Le méthotrexate peut provoquer des réactions toxiques graves pouvant entraîner la mort.
- Ne consommez pas d'alcool.
- Ne conduisez pas une voiture ou ne faites pas fonctionner de machines tant que vous ne savez pas comment Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) vous affectent, car le médicament peut causer des étourdissements et de la fatigue.
- Buvez du liquide supplémentaire pour prévenir les problèmes rénaux.
- Faites régulièrement des analyses de sang pour réduire le risque d'infection ou de saignement. Le méthotrexate peut réduire le nombre de globules blancs et il existe un risque accru d'infection ou de saignement.
- Consultez votre médecin si vous avez besoin d'un vaccin.
- Les vaccins vivants peuvent causer des infections sévères..
- Évitez les vaccins vivants et tout contact avec une personne ayant reçu un vaccin vivant, car votre capacité de lutter contre une infection (système immunitaire) est amoindrie pendant le traitement par Méthotrexate injectable BP

#### **INTERACTIONS DE CE MÉDICAMENT**

Informez votre médecin et votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, incluant médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médicament alternatifs. Le méthotrexate est susceptible d'interagir avec des médicaments tels que :

Ne prenez pas Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) 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 myélocodpression (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 salicylate (acide acétylsalicylique ou ASA)
- Les médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), tels que l'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine
- Les médicaments pouvant nuire le foie (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinolide)
- Le phénylbutazone
- Les phénytoïnes (pour traiter les crises d'épilepsie)
- Le probénécide
- L'amphotéricine B (peut causer des dommages aux reins)
- Certains antibiotiques dont les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, le triméthoprim / sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinaamycine, le chloramphénicol
- La théophylline
- La mercaptopurine
- L'acide folique ou acide folinique
- La cytarabine ou autre agent chimiothérapeutique
- La radiothérapie
- L'asparaginase, un médicament pour traiter le 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 tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole,
- La pyriméthamine, un médicament antiparasitaire
- L'oxyde nitreux, un gaz inhalé utilisé pour prévenir la douleur pendant les procédures médicales
- L'amiodarone, un médicament utilisé pour traiter les rythmes cardiaques anormaux

- Les sulfonyles, médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang, acide aminobenzoïque, sulfamides, également connus sous le nom de «sulfamides»
- Le culot globulaire (globules rouges), utilisés pour les transfusions sanguines
- La PUVA-thérapie, un type de traitement à la lumière ultraviolette pour les affections cutanées sévères
- Le triamterène, un médicament utilisé pour réduire la pression artérielle et diminuer le gonflement

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) en suivant exactement les directives de votre médecin. Ne 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. Si vous n'êtes pas sûr de comment prendre ce médicament, vérifiez avec votre médecin.

- **Dans la plupart des cas, le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont pris une fois par semaine; la dose prescrite est prise un seul jour de la semaine.**
- **Dans certains cas, votre professionnel de la santé peut vous demander de prendre Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) toutes les 12 heures pour 3 doses; vous ne devriez faire cela qu'une fois par semaine, et ne devriez pas prendre plus de 3 doses par semaine.**
- **Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) ne doivent jamais être pris tous les jours pour le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde. De même, dans la plupart des cas de cancer, Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) ne doivent pas être pris tous les jours.**
- **La prise à chaque jour du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), ou d'une dose supérieure à celle prescrite, peut entraîner des complications**

**sérieuses nécessitant souvent une hospitalisation et entraînant parfois la mort. Prendre même de petites doses de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), tous les jours pendant moins d'une semaine peut entraîner des conséquences graves, y compris la mort.**

- Choisissez un jour de la semaine où vous pensez le plus à prendre Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), et prenez-le le même jour chaque semaine.
- Chaque fois que vous remplissez votre ordonnance, vérifiez si la dose que vous devez prendre a changé.

Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) sont souvent administrés 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 du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), 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 Injectable BP (sans agent de conservation) ou de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), consultez votre médecin. Il vous dira si vous devez reprendre cette dose ou attendre le moment prévu pour la prochaine dose.

### Posologie habituelle

On ne prescrit pas la même dose de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) 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 prise ou non d'autres médicaments en même temps. Si vous prenez ou recevez du Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) à la maison, suivez les instructions de votre médecin ou les directives

imprimées sur l'étiquette. Pour toute question concernant la dose adéquate de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), renseignez-vous auprès de votre médecin. Celui-ci pourrait réduire votre dose si vous avez des problèmes de reins.

### Surdose

Si vous croyez avoir pris trop de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) ou du Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

- Faites-le même si vous ne ressentez aucun malaise.

### Oubli d'une dose

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

### EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

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

Le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) provoquent souvent des nausées et des vomissements. Même si vous commencez à vous sentir malade, n'arrêtez pas d'utiliser ce médicament sans d'abord consulter votre médecin. Demandez à votre médecin comment réduire ces effets.

Les effets indésirables les plus courants comprennent :

- Déangement intestinal, 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, sauts d'humeur, confusion, tintement d'oreilles, douleur aux yeux, éruption cutanées, 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.
- Dommage aux poumons.
- Effets nocifs pour l'enfant à naître.
- Convulsions

Rarement, le Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et le Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) peuvent 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, 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, amaigrissement des os, douleurs musculaires et articulaires.
  - Pression artérielle faible
  - 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
  - Dommage au coeur

Méthotrexate injectable BP peut fausser les résultats de certaines analyses. Par conséquent, votre médecin déterminera quand se feront ces examens – qui comprennent des analyses de sang et d'urine destinées à vérifier le fonctionnement de vos reins – et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES :FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme/ effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
<b>Fréquent</b>	Diarrhée, vomissements, douleur abdominale, ou ulcères de la bouche.			√
	Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes.		√	
	<b>Inflammation des poumons</b> : toux sèche (sans production de mucus) persistante, essoufflement et fièvre		√	
<b>Peu fréquent</b>	Douleurs à la poitrine, toux, essoufflement ou fièvre			√
	Saignement ou ecchymose inhabituel			√
	Maux de tête intense			√
<b>Rare</b>	Signes de réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons, oppression dans la poitrine, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, évanouissement, pulsations cardiaques rapides, essoufflement, et/ou enflure du visage, des lèvres ou la langue			√
	Difficulté à uriner ou douleur au moment d'uriner, douleur au bas du dos ou dans le côté, sang dans les urines ou les selles, urines foncées.		√	
	Jaunissement des yeux ou de la peau			√
	<b>Insuffisance rénale/lésions aux reins (incapacité des reins à fonctionner normalement)</b> : enflure des mains, des chevilles ou des pieds; nausées, vomissements; sang dans l'urine; variation de la fréquence ou du volume des mictions.			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES :FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme/ effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
<b>Fréquent</b>	<b>Problèmes gastro-intestinaux</b> : Grande douleur abdominale, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements, soif extrême, difficulté à uriner ou à déféquer			√
	<b>Problèmes liés au système nerveux central</b> : Changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissement, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire			√
<b>Inconnu</b>	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			√
	<b>Hémorragie alvéolaire</b> : crachats de sang d'apparition subite			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation), veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits à Santé Canada en ligne, par courriel ou par Fax :

- En visitant la page web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- ou par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

Ce dépliant a été préparé par :  
 Accord Healthcare Inc.  
 3535 boul. St. Charles suite 704  
 Kirkland, QC, H9H 5B9  
 Canada

Dernière révision : le 30 octobre 2019.

### COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Gardez-le hors de la portée des enfants.
- Conservez les flacons de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation) entre 15 et 25°C, à l'abri de la lumière directe. Évitez le gel et jeter toute portion inutilisée.
- Ne conservez pas vos médicaments s'ils sont périmés ou si vous n'en avez plus besoin. Assurez-vous que les médicaments mis au rebut soient hors de la portée des enfants.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez plus d'information à propos de Méthotrexate Injectable BP (sans agent de conservation) et de Méthotrexate Injectable BP (avec agent de conservation):

- Parler à votre professionnel de santé
- Consulter sur le site de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et qui inclut des informations utiles sur la façon de traiter le patient ou Appeler le distributeur Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.