

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MÉTHOTREXATE INJECTION USP**

25 mg / mL (sous forme de méthotrexate sodique)

Solution Stérile

Antimétabolite et antirhumatismal

Sandoz Canada Inc.
110, Rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date de révision :
16 septembre 2019

N° de contrôle de soumission : 231325

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE	32
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	35
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	49

Pr MÉTHOTREXATE INJECTION USP

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle	Solution pour injection/25 mg/mL	Acide chlorhydrique, alcool benzylique (agent de conservation), chlorure de sodium, eau pour injection et hydroxyde de sodium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Méthotrexate injection USP est indiqué comme antinéoplasique contre les affections suivantes :

- Choriocarcinome : Méthotrexate en tant qu'agent de chimiothérapie unique ou en combinaison avec d'autres médicaments.
- Lymphome non hodgkinien intermédiaire ou de stade élevé dans le cadre des protocoles ProMACE-CytaBOM, ProMACE-MOPP et Magrath.
- Cancer du sein : dans le cadre du traitement au moyen du CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracile).
- Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) - traitement d'entretien.
- Cancer de la tête et du cou - en combinaison avec d'autres chimiothérapies.
- Cancer gastrique - chimiothérapie palliative en combinaison.
- Métastases d'une source primaire inconnue - chimiothérapie palliative en combinaison.
- Cancer de la vessie (avancé) - dans le cadre du régime M-VAC.
- Lymphome de Burkitt.
- Stades avancés de lymphome infantile (III et IV, selon le système de gradation de l'hôpital de recherche pour enfants St-Jude).
- Cas avancés de mycose fongicoïde (lymphome des cellules T cutanées).

Méthotrexate injection USP est indiqué comme antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) contre les maladies suivantes lorsque le traitement thérapeutique standard a échoué :

- Psoriasis et arthrite liée au psoriasis causant une incapacité majeure
- Arthrite rhumatoïde (AR) causant une incapacité majeure
- Arthrite séronégative causant une incapacité majeure

Dans le traitement du psoriasis, le méthotrexate devrait être restreint au psoriasis grave, récalcitrant et causant une incapacité majeure qui ne répond pas, comme il le devrait, à d'autres formes de traitement, mais seulement quand le diagnostic a été établi lors d'une consultation en dermatologie.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été étudiée de manière approfondie chez les personnes âgées. En raison de fonctions hépatique et rénale diminuées, ainsi que d'une réserve amoindrie d'acide folique dans cette population, il serait avisé de considérer des doses relativement faibles. Ces patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter les signes précoces de toxicité.

Pédiatrie (< 18 ans):

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients en pédiatrie, pour d'autres usages que la chimiothérapie pour traiter le cancer. Par conséquent, Méthotrexate injection USP ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

CONTRE-INDICATIONS

Méthotrexate injection USP est contre-indiqué :

- Les patients qui ont une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formule ou à toute composante du contenant. Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les patients atteints d'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 patientes enceintes atteintes de psoriasis ou d'arthrite rhumatoïde, et doit être utilisé pour traiter des maladies néoplasiques uniquement si les bienfaits potentiels dépassent le risque pour le fœtus.
- Chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse.
- Chez les femmes qui allaitent.
- Les formulations et les diluants du méthotrexate qui contiennent des agents de

conservation ne doivent pas servir à l'administration d'un traitement au méthotrexate par voie intrathécale ou à dose élevée.

- Chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, maladie hépatique attribuable à l'alcool ou autre maladie hépatique chronique.
- Chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou résultats d'analyses en laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience.
- Chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasie sanguine préexistante, telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombocytopénie 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 préparations de Méthotrexate injection USP contenant de l'alcool benzylique sont également contre-indiquées :

- Pour l'administration intrathécale ou intracérébroventriculaire, ou pour le traitement par des doses élevées.
- Chez le nouveau-né (enfant de moins d'un mois).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins expérimentés, qui ont des connaissances sur le traitement par un antimétabolite, sont autorisés à employer Méthotrexate Injection USP en raison des possibilités de réactions toxiques graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les préparations de méthotrexate injection contenant de l'alcool benzylique sont contre-indiquées chez les nouveau-nés de même que pour l'administration par voie intrathécale ou intracérébroventriculaire, ou pour un traitement à dose élevée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- On a signalé des cas de mort fœtale ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (voir la rubrique Populations particulières, Femmes enceintes ci-dessous). L'emploi du méthotrexate est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite

rhumatoïde (voir CONTRE-INDICATIONS).

Généralités

Des effets toxiques mortels sont survenus, notamment chez des patients âgés, quand le méthotrexate était pris par inadvertance une fois par jour plutôt qu'une fois par semaine. Il faut souligner au patient atteint d'arthrite rhumatoïde ou de psoriasis que la dose recommandée se prend une fois par semaine et que, si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité mortelle.

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

En raison de la possibilité de graves réactions toxiques (qui peuvent être fatales), le méthotrexate ne doit être employé que pour le traitement de maladies néoplasiques indiquées ou en présence de formes graves, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou d'arthrite rhumatoïde, qui répondent mal à d'autres modalités de traitement. Le médecin doit aviser le patient des risques d'un tel traitement et ce dernier doit être gardé sous surveillance constante.

L'utilisation de régimes posologiques à doses élevées de méthotrexate, recommandés pour les ostéosarcomes, nécessite une planification méticuleuse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les régimes posologiques à doses élevées prévus pour d'autres maladies néoplasiques sont expérimentaux, et les avantages thérapeutiques éventuels n'ont pas encore été établis.

La fréquence et la gravité des effets toxiques peuvent être liées à la dose ou à la fréquence de l'administration, mais elles ont été observées à toutes les doses. Étant donné que les effets toxiques peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, il est nécessaire de suivre de très près les patients qui prennent du méthotrexate. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés d'entrée de jeu. Quand ce genre de réaction survient, il faut réduire la dose du médicament ou cesser d'administrer le médicament, et prendre les mesures correctives appropriées. Au besoin, ces mesures peuvent comprendre l'utilisation de la leucovorine calcique et/ou une hémodialyse aiguë et intermittente au moyen d'un appareil à débit élevé (voir SURDOSAGE). Si on reprend le traitement au méthotrexate, il faut le faire avec prudence, tenir dûment compte du besoin ultérieur du médicament et être plus à l'affût d'une récurrence possible de la toxicité.

Comme les autres médicaments cytotoxiques, le méthotrexate peut induire le « syndrome de lyse tumorale » chez les patients dont la tumeur croît rapidement. Des mesures de soutien et pharmacologiques appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication.

Le méthotrexate sort lentement des troisièmes compartiments (p. ex., épanchements pleuraux ou

ascite). Cela prolonge la demi-vie terminale dans le plasma et provoque une toxicité inattendue. Chez les patients qui présentent d'importantes accumulations dans le troisième espace, il est avisé de drainer le liquide avant le traitement et de surveiller de près les niveaux plasmatiques de méthotrexate.

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

La toxicité du méthotrexate pour la moelle osseuse et la muqueuse dépend de : la dose et la durée de l'exposition à de grandes quantités ($> 2 \times 10^{-8}$ mol/L (0,02 micromole)) de méthotrexate. Étant donné que le facteur temps critique défini pour ces organes est de 42 heures chez les humains, voici les répercussions :

- quand des doses élevées de méthotrexate sont utilisées ($> 1 \text{ g/m}^2$), les concentrations sériques de médicament doivent être surveillées;
- quand les concentrations de médicament dépassent (2×10^{-8} mol/L (0,02 micromole)), les doses susmentionnées administrées pendant > 42 heures pourraient témoigner d'une importante toxicité;
- quand la toxicité peut être réduite au minimum au moyen de l'administration de leucovorine calcique;
- quand des doses élevées de méthotrexate sont utilisées, il est impératif d'alcaliniser l'urine pour prévenir la cristallisation du méthotrexate et de son métabolite 7-hydroxy dans l'urine, qui peut causer une insuffisance rénale aiguë.

Le méthotrexate administré de façon concomitante avec la radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

Le méthotrexate doit être utilisé avec extrême prudence en présence de débilité.

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

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

La prudence s'impose lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients recevant un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Des rapports de cas et des publications d'études pharmacocinétiques dans la population suggèrent que l'utilisation concomitante de certains IPP, tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, avec du méthotrexate (essentiellement à forte dose), peut augmenter et prolonger les taux sériques de

méthotrexate et/ou de son métabolite l'hydrométhotrexate, ce qui risque d'entraîner des effets toxiques liés au méthotrexate. Dans deux de ces cas, un retard de l'élimination du méthotrexate a été observé lorsqu'une forte dose de méthotrexate était administrée en concomitance avec des IPP, mais n'a pas été observé lorsque le méthotrexate était administré en concomitance avec de la ranitidine. Cependant, aucune étude formelle n'a été menée sur l'interaction du méthotrexate avec la ranitidine.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Il n'existe aucune donnée contrôlée sur les humains au sujet du risque de néoplasie associée au méthotrexate. Le potentiel cancérigène du méthotrexate a été évalué dans quelques études menées auprès d'animaux, et les résultats n'ont pas été concluants. S'il a été prouvé que le méthotrexate cause des lésions chromosomiques dans les cellules somatiques animales et les cellules de la moelle osseuse humaines, l'importance clinique demeure incertaine. L'évaluation du potentiel cancérigène du méthotrexate est compliquée par des preuves conflictuelles d'un risque accru de certaines tumeurs en présence d'arthrite rhumatoïde. Les bienfaits devraient être évalués par rapport au risque potentiel avant l'utilisation du méthotrexate seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, surtout chez les enfants ou les jeunes adultes.

Consultez également TOXICOLOGIE.

Gastro-intestinal

En présence de vomissements, de diarrhée ou de stomatite qui entraînent une déshydratation, interrompre l'administration du Méthotrexate injection USP jusqu'à ce que le patient se rétablisse. La diarrhée et la stomatite ulcéreuse requièrent une interruption du traitement; autrement, une entérite hémorragique et le décès attribuable à la perforation intestinale risquent de se produire. Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence en présence d'ulcère gastroduodéal ou de colite ulcéreuse.

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

Hématologique

Le Méthotrexate injection USP doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction de la moelle osseuse est atteinte et chez ceux qui sont traités par radiothérapie en champs étendus ou qui l'ont été par le passé. Le méthotrexate supprime de la moelle osseuse de manière marquée, ce qui peut entraîner une anémie, une anémie aplasique, une pancytopenie, une

leucopénie, une neutropénie et/ou une thrombocytopénie. Dans des essais cliniques contrôlés sur l'arthrite rhumatoïde (n = 128), la leucopénie (NGB < 3000/mm³) a été observée chez deux patients, la thrombocytopénie (plaquettes < 100 000/mm³) chez six patients, et la pancytopenie chez deux patients.

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

Dans les cas de psoriasis et d'arthrite rhumatoïde, il faut immédiatement cesser de prendre le Méthotrexate injection USP en cas de chute importante de la numération globulaire. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut poursuivre le traitement au Méthotrexate Injection USP uniquement si les bienfaits potentiels justifient le risque de myélosuppression grave. Les patients atteints de granulocytopenie profonde et de fièvre doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate. Ces patients ont habituellement besoin d'un traitement aux antibiotiques à large spectre administrés par voie parentérale.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le méthotrexate a le potentiel d'induire une hépatotoxicité aiguë (élévation du taux des transaminases) et chronique (fibrose et cirrhose). En ce qui concerne la toxicité aiguë, on observe souvent une hausse des enzymes hépatiques après l'administration du méthotrexate. On ne modifie habituellement pas le traitement au méthotrexate pour cette raison. Les hausses d'enzymes hépatiques sont habituellement temporaires et asymptomatiques, et ne semblent pas prédire une maladie hépatique subséquente. Des anomalies hépatiques persistantes et/ou une diminution de la sérum-albumine peuvent être des indicateurs d'une grave hépatotoxicité. La toxicité chronique est potentiellement fatale; elle survient habituellement après une utilisation prolongée (habituellement deux ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 gramme. Les biopsies du foie après un usage prolongé montrent des changements histologiques, et des cas de fibrose et de cirrhose ont été signalés; ces dernières lésions pourraient ne pas être précédées de symptômes ou de tests de fonction hépatique anormaux dans la population atteinte de psoriasis. Des biopsies régulières du foie sont habituellement recommandées pour les patients atteints de psoriasis qui suivent un traitement à long terme. Des anomalies persistantes dans les tests de fonction hépatique pourraient précéder l'apparence de cas de fibrose ou de cirrhose dans la population atteinte d'arthrite rhumatoïde. Dans les études menées auprès de patients atteints de psoriasis, l'hépatotoxicité semblait être fonction d'une dose totale cumulative et être aggravée par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et un âge avancé. Un taux d'incidence exact n'a pas été déterminé; les taux de progression et de réversibilité des lésions sont inconnus. Une prudence particulière est indiquée en présence de lésions hépatiques préexistantes ou d'une atteinte à la fonction hépatique.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation d'hépatites B ou C, ce qui s'est

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

En présence de psoriasis, des tests d'évaluation de l'atteinte et de la fonction hépatiques, dont la sérum-albumine et les tests de temps de prothrombine, doivent être effectués plusieurs fois avant l'établissement de la posologie. Les résultats sont toutefois souvent normaux en présence de fibrose ou de cirrhose en développement. Ces lésions ne pourraient être décelables qu'au moyen d'une biopsie.

Il est habituellement recommandé d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant le début du traitement ou peu de temps après avoir entrepris le traitement (de quatre à huit semaines); 2) après une dose cumulative totale de 1,5 gramme et 3) après chaque 1,0 à 1,5 gramme additionnel. La fibrose modérée ou toute cirrhose mène normalement à un arrêt du médicament; une fibrose légère induit souvent une nouvelle biopsie après six mois. Des résultats histologiques moins graves, comme des changements aux bilans lipidiques et une légère inflammation du système porte, sont relativement fréquents avant le début du traitement. Même si ces légers changements ne sont habituellement pas une raison valide pour éviter ou cesser le traitement au méthotrexate, il faut tout de même utiliser le médicament avec prudence.

L'expérience clinique des maladies hépatiques pour l'arthrite rhumatoïde est limitée, mais les mêmes facteurs de risque sont à prévoir. Les tests de fonction hépatique ne sont également pas des indices fiables de changements histologiques dans cette population.

En présence d'arthrite rhumatoïde, l'âge avancé à la première utilisation du méthotrexate et la durée accrue des traitements ont été signalés en tant que facteurs de risque d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes dans les tests de fonction hépatique pourraient précéder l'apparence de cas de fibrose ou de cirrhose dans la population atteinte d'arthrite rhumatoïde. Les tests de fonction hépatique devraient être faits pour établir une référence et ensuite toutes les quatre à huit semaines chez les patients qui reçoivent du méthotrexate pour l'arthrite rhumatoïde. Une biopsie du foie devrait être faite avant le traitement pour les patients qui ont des antécédents de consommation d'alcool excessive, de valeurs de référence continuellement anormales à la suite de tests de fonction hépatique ou d'infection à l'hépatite B ou C. Pendant le traitement, une biopsie du foie doit être faite en présence de résultats anormaux constants à la suite de tests de fonction hépatique, ou si la sérum-albumine chute en-deçà des valeurs normales (dans le contexte d'une arthrite rhumatoïde bien contrôlée).

Si les résultats d'une biopsie du foie montrent de légers changements (grades de Roenigk I, II, IIIa), poursuivre le traitement au Méthotrexate injection USP et surveiller le patient selon les recommandations précitées. Il faut mettre fin au traitement au Méthotrexate Injection USP pour tout patient qui obtient constamment des résultats anormaux aux tests de fonction hépatique et qui refuse la biopsie du foie, ou pour tout patient dont la biopsie du foie montre des changements

modérés à importants (grade IIIb ou IV de Roenigk).

On a signalé une expérience commune chez 217 patients atteints d'arthrite rhumatoïde qui ont subi une biopsie du foie avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1 500 mg) et chez 714 patients qui ont subi uniquement une biopsie du foie pendant le traitement. Il y a 64 (7 %) cas de fibrose et 1 (0,1 %) cas de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 ont été jugés légers. Le test de coloration de la réticuline détecte avec plus de précision les premiers stades de la fibrose, et son utilisation pourrait faire augmenter ces données. On ne sait pas encore si un usage prolongé augmentera les risques.

Immunitaire

Le Méthotrexate injection USP doit être utilisé avec extrême prudence en présence d'une infection active. Il est contre-indiqué chez les patients qui montrent des signes manifestes ou des résultats d'analyses en laboratoire de syndromes d'immunodéficience (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les mesures d'immunisation pourraient être inefficaces si elles sont prises en même temps que le traitement au méthotrexate. L'inoculation au moyen de vaccins qui contiennent un virus vivant n'est habituellement pas recommandée. Des cas rares d'hypogammaglobulinémie ont été signalés.

Neurologique

Des cas de leucoencéphalopathie ont été signalés à la suite d'une administration de méthotrexate par voie intraveineuse à des patients qui ont subi une irradiation crânio-spinale. Une importante neurotoxicité, qui se manifeste fréquemment sous forme de crises généralisées ou focales, a été signalée plus souvent qu'on ne l'avait prévu chez des patients en pédiatrie atteints de leucémie lymphoblastique aiguë traités au moyen de méthotrexate intraveineux (1 g/m²). On a souvent noté chez les patients symptomatiques une leucoencéphalopathie et/ou des calcifications microangiopathiques à la suite d'études d'imagerie diagnostique. Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez les patients atteints d'un ostéosarcome qui ont reçu des doses répétées de méthotrexate avec sauvetage à la leucovorine calcique, même en l'absence d'irradiation crânienne. Des cas de leucoencéphalopathie ont également été signalés après l'administration de faibles doses de méthotrexate par voie orale (4 à 8 mg/semaine) à des patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique. L'arrêt du méthotrexate n'entraîne pas toujours un rétablissement complet.

Un syndrome neurologique aigu transitoire a été observé chez les patients traités au moyen de régimes posologiques à doses élevées. Au nombre des manifestations de cette maladie neurologique, on peut citer les comportements anormaux des signes sensorimoteurs focaux, dont une cécité transitoire et des réflexes anormaux. La cause exacte est inconnue.

Après l'utilisation intrathécale du méthotrexate, la toxicité éventuelle pour le système nerveux central peut se classer ainsi : arachnoïdite chimique manifestée par des symptômes comme les maux de tête, la douleur au dos, la rigidité de la nuque et la fièvre, la parésie, habituellement

transitoire, manifestée par une paraplégie qui met en cause une ou plusieurs racines spinales, la leucoencéphalopathie manifestée par de la confusion, de l'irritabilité, de la somnolence, de l'ataxie, de la démence et à l'occasion par des convulsions majeures.

Une administration intraveineuse de méthotrexate peut aussi entraîner une encéphalite aiguë et une encéphalopathie aiguë avec un résultat fatal.

Des cas de graves réactions indésirables neurologiques, qui variaient de maux de tête à la paralysie, au coma et à des épisodes s'apparentant à des AVC ont été signalés surtout chez les jeunes et les adolescents qui ont pris du méthotrexate en combinaison avec de la cytarabine administrée par voie intraveineuse.

Rénal

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 chez les patients dont la fonction rénale est atteinte doit être entrepris avec une grande prudence, et à doses réduites, étant donné que l'insuffisance rénale prolongera l'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate peut causer des dommages aux reins qui peuvent mener à une insuffisance rénale aiguë. Des doses élevées de méthotrexate utilisées pour le traitement d'ostéosarcomes peuvent endommager les reins et mener à une insuffisance rénale aiguë.

La néphrotoxicité est principalement attribuable à la précipitation du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Il faut surveiller attentivement la fonction rénale, dont assurer une hydratation adéquate, surveiller l'alcalinisation de l'urine et mesurer le méthotrexate sérique et le taux de créatinine. Tout cela est essentiel à une administration sécuritaire.

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).

Respiratoire

Maladies pulmonaires induites par le méthotrexate, dont la pneumonite interstitielle aiguë ou chronique, des lésions potentiellement dangereuses qui peuvent survenir à tout moment pendant le traitement et qui ont été signalées à faibles doses. Ces maladies ne sont pas toujours entièrement réversibles, et des décès ont été signalés. Des cas d'épanchement pleural, accompagné ou non de pneumonie interstitielle, ont aussi été signalés à différents moments pendant un traitement à faibles doses. Les symptômes pulmonaires (surtout une toux sèche et non productive) ou une pneumonite non spécifique qui survient pendant le traitement au méthotrexate peuvent indiquer une lésion potentiellement dangereuse et nécessiter l'interruption du traitement et une enquête approfondie. Si le profil est cliniquement variable, le patient type

atteint d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate présente une fièvre, une toux, une dyspnée, une hypoxémie et une infiltration sur les radiographies pulmonaires; les infections (dont la pneumonie) doivent être exclues. Ces lésions peuvent survenir à tous les dosages.

Des infections opportunistes potentiellement fatales, surtout la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent accompagner le traitement au méthotrexate. Si un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une infection à *Pneumocystis carinii* doit être envisagée.

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/reproduction

Le méthotrexate cause l'embryotoxicité, un avortement et des anomalies fœtales chez les humains. On a aussi signalé que le traitement peut entraver la fertilité, une oligospermie et une dysfonction menstruelle chez les humaines, pendant le traitement et pendant une courte période après qu'il a pris fin (voir TOXICOLOGIE). Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par méthotrexate, tant les hommes que les femmes (voir TOXICOLOGIE).

Peau

Des réactions dermatologiques graves et à l'occasion fatales, dont la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative, la nécrose cutanée et l'érythème multiforme ont été signalées chez les enfants et les adultes quelques jours après l'administration du méthotrexate par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse. Des réactions ont été signalées après des doses uniques ou multiples, faibles, intermédiaires ou élevées de méthotrexate chez des patients atteints de maladies néoplasiques, d'arthrite rhumatoïde ou de psoriasis. On a signalé des améliorations à la suite de l'interruption du traitement.

Les lésions attribuables au psoriasis peuvent être aggravées par une exposition concomitante aux rayons ultraviolets. L'utilisation du méthotrexate peut induire une « rechute » de la dermatite associée aux rayonnements et à un coup de soleil.

Populations particulières

Femmes enceintes : Méthotrexate injection USP est contre-indiqué chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou d'arthrite rhumatoïde (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes), et doit être utilisé pour traiter des maladies néoplasiques uniquement si les bienfaits potentiels dépassent le risque pour le fœtus. Des cas de baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain ont été signalés pendant le traitement et durant une courte période après la cessation du traitement. Le méthotrexate peut causer la mort fœtale,

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

Les femmes en âge de procréer ne devraient pas commencer à prendre Méthotrexate injection USP jusqu'à ce qu'une possibilité de grossesse soit exclue. Il faut éduquer ces femmes sur l'important risque pour le fœtus si elles venaient à tomber enceintes pendant le traitement (voir CONTRE-INDICATIONS). Si l'un ou l'autre des partenaires reçoit du méthotrexate, il faut éviter les grossesses. La durée de temps optimale entre la cessation du traitement au méthotrexate par l'un ou l'autre des partenaires et la grossesse n'a pas encore été clairement établie. Les recommandations dans la littérature publiée quant aux intervalles varient de trois mois à un an. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par méthotrexate, tant les hommes que les femmes.

Femmes qui allaitent : À cause de la possibilité de réactions indésirables graves au Méthotrexate injection USP chez les nourrissons alimenté au sein, le traitement est contre-indiqué pour les femmes qui allaitent.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients en pédiatrie, pour d'autres usages que la chimiothérapie pour traiter le cancer.

Des surdoses dues à une erreur de calcul de la dose intraveineuse (en particulier chez des enfants) ont été signalées. Il faut prêter attention quand on calcule la dose.

L'administration de formulations de méthotrexate injection avec alcool benzylique est contre-indiqué chez les nouveau-nés (enfants de moins de un mois). (voir CONTRE-INDICATIONS). On a associé l'alcool benzylique utilisé comme agent de conservation à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » et la mort chez des enfants. Bien que les doses thérapeutiques habituelles de ce produit contiennent normalement une quantité d'alcool benzylique considérablement inférieure à celle ayant été signalée en association avec le « syndrome de halètement », la quantité minimale d'alcool benzylique pouvant donner lieu à des manifestations de toxicité est inconnue. Le risque de toxicité associée à l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité du foie à détoxiquer la substance. Les nourrissons prématurés et ceux de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité.

Gériatrie (≥ 65 ans) : La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été étudiée de manière approfondie chez les personnes âgées. En raison de fonctions hépatique et rénale diminuées, ainsi que d'une réserve amoindrie d'acide folique dans cette population, il serait avisé de considérer des doses relativement faibles. Des effets toxiques mortels sont survenus, notamment chez des patients âgés, quand le méthotrexate était pris par inadvertance une fois par jour plutôt qu'une fois par semaine. On doit assurer une surveillance étroite des patients âgés afin de déceler tôt tout signe de toxicité hépatique, médullaire ou rénale.

Insuffisance rénale : Méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance

rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Surveillance et essais de laboratoire

Généralités :

Les patients traités par Méthotrexate injection USP doivent être informés des signes et des symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler promptement tout effet toxique. La surveillance des taux plasmatiques de méthotrexate peut considérablement réduire la toxicité et la mortalité parce qu'elle permet l'ajustement des doses de méthotrexate et la mise en oeuvre de mesures de sauvetage appropriées. Les patients sujets aux troubles suivants : épanchement pleural, ascite, obstruction des voies gastrointestinales, traitement antérieur par le cisplatine, déshydratation, acidurie et insuffisance rénale, ont tendance à présenter des taux élevés ou prolongés de méthotrexate et auraient avantage à être soumis à une surveillance systématique des taux sanguins. La clairance du méthotrexate peut aussi être lente chez certains patients en l'absence des troubles indiqués ci-dessus. Il est important de déceler ces cas en l'espace de 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut être irréversible si la leucovorine comme antidote électif n'est pas administrée dans un délai de 42 à 48 heures.

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

L'évaluation initiale doit comprendre un hémogramme avec formules leucocytaire et plaquettaire, le dosage des enzymes hépatiques, les tests de l'exploration fonctionnelle du rein et une radiographie thoracique. Au moment de l'administration de la première dose ou lorsqu'on change la dose ou encore pendant les périodes où il y a un accroissement du risque de concentrations sanguines élevées du méthotrexate (p. ex., en cas de déshydratation), une surveillance plus fréquente peut également être indiquée.

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

- **Fonction hématologique :** On recommande d'effectuer des analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Fonction hépatique :** Des biopsies du foie avant le traitement au méthotrexate ne sont pas habituellement indiquées. Des tests de fonction hépatique (TFH) doivent être faits avant le traitement de départ au méthotrexate. Il faut faire un suivi à tous les un à deux mois. Aucun lien entre des tests de fonction hépatique anormaux et une fibrose ou une cirrhose du foie n'a été établi. Des anomalies transitoires dans les tests de fonction hépatique sont observées fréquemment après l'administration du méthotrexate; elles ne justifient habituellement pas une modification du traitement au méthotrexate. Des anomalies persistantes dans les tests de fonction hépatique tout juste avant le dosage et/ou la suppression de l'albumine sérique pourraient être des indicateurs d'une grave toxicité

hépatique et nécessiter une évaluation.

- **Fonction rénale** : La fonction rénale doit être surveillée tous les un à deux mois
- **Appareil respiratoire**: Des tests d'exploration de la fonction pulmonaire pourraient être utiles si une maladie pulmonaire (p. ex., pneumonie interstitielle) induite par le méthotrexate est soupçonnée, surtout si des mesures de référence existent.

Durant le traitement d'une maladie néoplasique :

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

En général, l'incidence et la gravité d'effets secondaires aigus sont directement liées à la dose, à la fréquence d'administration et à la durée d'exposition des organes cibles à d'importants taux sériques de méthotrexate. Les réactions les plus graves sont abordées à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Les réactions indésirables les plus souvent signalées comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, les nausées et la douleur abdominale. Les malaises, la fatigue inexplicée, les frissons et la fièvre, les étourdissements et une résistance inférieure aux infections comptent parmi les autres effets indésirables souvent signalés. L'ulcération de la muqueuse buccale constitue généralement le premier signe de toxicité.

Réactions indésirables du médicament par système organique

<u>Troubles sanguins et lymphatiques :</u>	On a observé des cas de leucopénie, d'anémie, d'anémie aplasique, de thrombopénie, de pancytopénie, d'agranulocytose, de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de neutropénie et d'éosinophilie.
<u>Troubles cardiaques :</u>	Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas)
<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 gastrointestinaux :</u>	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, hématurie, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite

Troubles hépatobiliaires : Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique

Infections : On a rapporté d'autres infections, dont la nocardiose, l'histoplasmosse, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection à cytomégalo virus, y compris la pneumonie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diabète

Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux : Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose

Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes) : Syndrome de lyse tumorale. Des lymphomes malins susceptibles de régresser à la suite du retrait du méthotrexate peuvent survenir chez les patients recevant une faible dose de méthotrexate et pourraient, de ce fait, ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. On devrait commencer par arrêter l'administration de Méthotrexate injection USP et, si le lymphome ne régresse pas, amorcer le traitement approprié.

Troubles du système nerveux : Augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence et troubles de langage, y compris la dysarthrie et l'aphasie; hémiparésie, parésie et convulsions. Après l'administration de doses faibles, on a signalé à l'occasion de subtils troubles cognitifs transitoires, un changement d'humeur ou des sensations inhabituelles dans le crâne, une leucoencéphalopathie ou une encéphalopathie.

Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale grave, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a aussi observé des cas de protéinurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie; stérilité, avortement, anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance.

<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</u>	Pneumonie, alvéolite/pneumonite interstitielle souvent associée à une éosinophilie, fibrose pulmonaire, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , épanchement pleural. À l'occasion, on a signalé des cas de : dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, fibrose respiratoire, pharyngite, bronchopneumopathie chronique obstructive, alvéolite et hémorragie alvéolaire.
<u>Troubles cutanés :</u>	Érythème, prurit, photosensibilité, pétéchies, perte de cheveux, nécrose cutanée, dermatite exfoliatrice, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, zona, vasculite, urticaire, changements de pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), furonculose et télangiectasie. Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux.
<u>Troubles vasculaires :</u>	Hypotension et cas de thromboembolie (comprenant thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, thrombophlébite et embolie pulmonaire), vasculite

Effets indésirables relevés en présence d'arthrite rhumatoïde

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

Effets indésirables relevés en présence de psoriasis

Les taux de réactions indésirables rapportés sont très semblables à ceux qui ont été relevés dans les études sur l'arthrite rhumatoïde. Rarement, des éruptions de plaques de psoriasis douloureuses apparaîtront.

Observations hématologiques et de chimie clinique anormales

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

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

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

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

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Infections et infestations	Infections (y compris des cas de septicémie mortelle), pneumonie, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite herpétique, herpès disséminé, infection à cytomégalovirus (y compris la pneumonie à cytomégalovirus), réactivation d'une hépatite B et aggravation d'une hépatite C
Troubles sanguins et lymphatiques	Agranulocytose, pancytopénie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie et troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), éosinophilie, anémie mégaloblastique, thrombose d'une veine rénale, lymphome, anémie aplasique, hypogammaglobulinémie
Troubles du système nerveux	Élévation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paraplégie, stupeur, ataxie, démence, étourdissements, paresthésie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Pneumonie interstitielle chronique, alvéolite, dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, toux, épanchement pleural
Troubles gastro-intestinaux	Perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite, nausées, pancréatite
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, dermatite, pétéchies
Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux	Ostéonécrose
Troubles rénaux et urinaires	Protéinurie
Troubles prénataux, périnataux et puerpéraux	Mort fœtale, avortement

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Dysfonction urogénitale
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Pyrexie, frissons, malaise, fatigue, réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	Diabète
Troubles de la fonction visuelle	Diminution de l'acuité visuelle/cécité transitoire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

L'anesthésie par protoxyde d'azote est contre-indiquée pendant un traitement par le méthotrexate (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Aperçu

Le méthotrexate se trouve en concurrence avec des folates réduits pour ce qui est du transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. Une insuffisance rénale ainsi que l'emploi concomitant d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. Des études menées en laboratoire démontrent que différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent déplacer le méthotrexate de sa liaison avec l'albumine plasmatique.

Interactions médicament-médicament

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ne doivent pas être administrés ni avant ou ni pendant l'administration de doses élevées de méthotrexate. On a découvert que l'usage concomitant de AINS avec un traitement au méthotrexate à doses élevées élève et prolonge les taux sériques de méthotrexate, ce qui entraîne un décès attribuable à une grave toxicité hématologique (y compris une myélodépression et une anémie aplasique) et gastro-intestinale grave. On a signalé que, dans un modèle animal, ces médicaments réduisaient l'excrétion tubulaire du méthotrexate et pouvaient ainsi accroître la toxicité de ce médicament en augmentant ses taux plasmatiques.

Au moment de prendre des AINS et des salicylates, il faut faire preuve de prudence s'ils sont administrés en même temps que de faibles doses de méthotrexate. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde traitée par méthotrexate, on n'a pas exploré à fond la possibilité d'une toxicité accrue

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

Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)

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

Amiodarone

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

L-asparaginase

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

Diurétiques

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

Léflunomide

Le méthotrexate, combiné au léflunomide, peut augmenter le risque de pancytopénie.

Médicaments avec liens solides aux protéines plasmatiques

Le méthotrexate se lie partiellement à l'albumine sérique, et une toxicité accrue peut s'expliquer par son déplacement par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, comme les sulfamides hypoglycémisants, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides et certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristinamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

Culot globulaire

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

Probénécide

Le probénécide réduit également le transport dans les tubules rénaux; l'utilisation du méthotrexate avec ce médicament doit faire l'objet d'une surveillance accrue.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

La prudence s'impose lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients recevant un traitement par 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 Des rapports de cas et des publications d'études pharmacocinétiques dans la population suggèrent que l'utilisation concomitante de certains IPP, tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, avec du méthotrexate (essentiellement à forte dose), peut augmenter et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite l'hydrométhotrexate, ce qui risque d'entraîner des effets toxiques liés au méthotrexate. Dans deux de ces cas, un retard de l'élimination du méthotrexate a été observé lorsqu'une forte dose de méthotrexate était administrée en concomitance avec des IPP, mais n'a pas été observé lorsque le méthotrexate était administré en concomitance avec de la ranitidine. Cependant, aucune étude formelle n'a été menée sur l'interaction du méthotrexate avec la ranitidine.

Puvathérapie (psoralène et rayons ultraviolets A)

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

Médicaments néphrotoxiques

Dans le traitement des patients atteints d'un ostéosarcome, il faut faire preuve de prudence si du méthotrexate à dose élevée est administré en combinaison avec un agent chimiothérapique potentiellement néphrotoxique (p. ex., la cisplatine). La cisplatine diminue la clairance du méthotrexate.

Si ce fait n'a pas été étayé, d'autres médicaments néphrotoxiques comme les aminoglycosides, l'amphotéricine B et la ciclosporine peuvent en principe augmenter la toxicité du méthotrexate en diminuant 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 sulfonamides

Les pénicillines et les sulfonamides peuvent réduire la clairance rénale du méthotrexate; une toxicité hématologique et gastro-intestinale a été observée en combinaison avec le méthotrexate. L'emploi concomitant de méthotrexate et de pénicillines doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Ciprofloxacine

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

Antibiotiques par voie orale

Les antibiotiques par voie orale comme la tétracycline, le chloramphénicol et des antibiotiques à large spectre non absorbables, peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme du médicament par les bactéries. Par exemple : la néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption du méthotrexate, tandis que la kanamycine en augmente l'absorption.

Dans de rares cas, on a signalé que le triméthoprime et le sulfaméthoxazole augmentent la suppression de la moelle osseuse chez les patients qui reçoivent du méthotrexate, probablement en diminuant la sécrétion tubulaire et/ou en raison d'un effet antifolate additif. L'usage concomitant de l'antiprotozoaire pyriméthamine peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'une synergie des effets antifolates.

Théophylline

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline; les niveaux de théophylline doivent faire l'objet d'une surveillance si le médicament est utilisé avec le méthotrexate.

Mercaptopurine

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de mercaptopurine. La combinaison du méthotrexate et de la mercaptopurine pourrait donc nécessiter l'ajustement de la dose.

Vitamines

Les préparations de vitamines qui contiennent de l'acide folique ou ses dérivés peuvent diminuer les réponses au méthotrexate. Des études menées auprès d'animaux et d'humains ont révélé que de petites quantités de leucovorine calcique administrées par voie intraveineuse entrent dans le liquide cérébrospinal (LCF) principalement sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate, et, chez les humains, la concentration est de une fois à trois fois moins importante que les concentrations habituelles de méthotrexate qui suivent une administration intrathécale. Cependant, des doses élevées de leucovorine calcique peuvent réduire l'efficacité du méthotrexate administré par voie intrathécale.

Chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique ou l'acide folinique peut réduire la toxicité du méthotrexate, comme les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopecie et des enzymes hépatiques élevées.

Avant de prendre un supplément d'acide folique, il est conseillé de vérifier les taux de vitamine B₁₂ surtout chez les adultes de plus de 50 ans, étant donné que l'administration de l'acide folique peut masquer les symptômes d'une carence en vitamine B₁₂.

Une carence en acide folique peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

La préparation contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation et ne doit pas être administrée par voie intrathécale ou par voie intracérébroventriculaire, ni à des doses élevées.

Radiothérapie

Le méthotrexate administré de façon concomitante avec la radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

Hépatotoxines

Le potentiel d'hépatotoxicité accrue quand le méthotrexate est administré avec d'autres agents hépatotoxiques n'a pas été évalué. Cependant, une hépatotoxicité a été signalée dans ces cas. Par conséquent, les patients qui reçoivent un traitement concomitant au méthotrexate et d'autres agents hépatotoxiques potentiels (comme le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine et les rétinoïdes) doivent faire l'objet d'un étroit suivi, en raison du risque accru potentiel d'hépatotoxicité.

Cytarabine et autres agents cytotoxiques

Le méthotrexate administré de façon concomitante avec la cytarabine peut augmenter le risque d'effets indésirables prononcés comme les maux de tête, la paralysie, le coma et des épisodes semblables à des AVC (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique).

L'administration concomitante de méthotrexate et d'autres agents cytotoxiques n'a pas fait l'objet d'études; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

Interactions du médicament sur le mode de vie

L'emploi de Méthotrexate injection USP avec de l'alcool est contre-indiqué (voir CONTREINDICATIONS). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

Certains effets du méthotrexate (p. ex., les étourdissements et la fatigue) peuvent nuire à la capacité de conduire un véhicule ou d'actionner une machine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Maladies néoplasiques :

- Les produits parentéraux doivent être inspectés visuellement pour les matières particulaires et la décoloration avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent.
- Méthotrexate injection USP peut être administré par les voies intramusculaire, intraveineuse (en bolus), intra-artérielle. **La préparation contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation et ne doit pas être administrée par voie intrathécale ou par voie intracérébroventriculaire, ni à des doses élevées.**
- Les préparations de Méthotrexate injection USP contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation sont contre-indiquées chez le nouveau-né, de même que pour l'administration intrathécale ou intracérébroventriculaire, ou pour le traitement par des doses élevées (voir CONTRE-INDICATIONS).
- Méthotrexate injection USP peut uniquement être administré par des médecins qui ont l'expérience du traitement des néoplasies. Vous trouverez dans les sections qui suivent les doses types qui figurent dans la littérature pour chaque type de cancer.

Psoriasis et arthrite rhumatoïde

- Consulter Maladies néoplasiques - Considérations posologiques
- Le patient doit être entièrement au courant des risques en cause et devrait être placé sous supervision constante du médecin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Tous les calendriers posologiques doivent être continuellement ajustés pour chaque patient. Une dose d'essai initiale pourrait être administrée avant le calendrier posologique régulier pour détecter toute sensibilité extrême à des effets indésirables (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La myélosuppression maximale se produit habituellement en sept à dix jours.
- Le médecin et le pharmacien doivent insister auprès du patient sur le fait que la dose recommandée est hebdomadaire dans les cas d'arthrite rhumatoïde et de psoriasis et que, si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité mortelle.

Posologie recommandée et modification posologique

Cancer du sein

Les doses initiales de CMF se décomposent en cyclophosphamide, 100 mg/m² PO du jour 1 au jour 14, Méthotrexate injection USP 40 mg/m² IV les jours 1 et 8, et 5-Fluorouracile 600 mg/m² IV les jours 1 et 8. Le cycle durera 28 jours (deux semaines de traitement, deux semaines de repos). Chez les patients âgés de plus de 60 ans, la dose de Méthotrexate injection USP sera de

30 mg/m² IV les jours 1 et 8.

Si le taux de bilirubine dépasse 1,5 mg/dL, diminuer la dose de Méthotrexate injection USP uniquement de 50 %.

Cancer de la vessie

Les régimes posologiques types pour le cancer de la vessie sont le régime CMV et le « régime M-VAC », qui sont représentés dans les tableaux suivants.

Tableau 1- régime CMV*

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

* Toutes les doses sont en mg/m² et le cycle se répète au jour 22.

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

[‡]Pour chaque cycle, ajustez la cisplatine à 100 % pour la Ccr > 60 mL/min; 50 % de la dose pour la Ccr 50-60 mL/min; aucun pour la Ccr <50 mL/min.

***Aucun médicament pour une diminution au jour 8 de >30 ml/min en comparaison du jour 1 ou de la Ccr < 50 mL/min ou de la Cr > 1,8 mg/dL.

[‡]Modifications majeures à la dose des deux médicaments selon la présence de myélosuppression.

Tableau 2 - régime M-VAC*

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

*Toutes les doses sont en mg/m² et le cycle se répète aux jours 28 32.

**Pour les patients qui ont reçu de la radiothérapie à la région pelvienne équivalente à > 2500 rad en 5 jours, réduire la dose de doxorubicine à 15 mg/m².

***Ne pas donner de dose si la NGB < 2500 cellules/mm³, le nombre de plaquettes >100.000 cellules/mm³, ou en présence de mucosite.

Cancer de la tête et du cou

Le méthotrexate demeure le traitement standard pour les patients atteints d'une maladie récurrente ou métastatique. Il a déjà été administré dans une gamme variée de doses et de calendriers (dont quelques-uns sont représentés ci-dessous).

Tableau 3

Calendrier de Méthotrexate injection USP*
0,8 mg/kg IV tous les quatre jours
25 - 50 mg tous les quatre à sept jours

Calendrier de Méthotrexate injection USP*
60 mg/m ² IV toutes les semaines ou 40 mg/m ² IV toutes les deux semaines
40 - 60 mg/m ² IV toutes les semaines
80 mg/m ² pendant 30 h toutes les deux semaines avec intensification de la toxicité
40 mg/m ² IV toutes les semaines
40 - 200 mg/m ² IV les jours 1 et 4 toutes les semaines; leucovorine les jours 2 et 5
60 mg/m ² IV toutes les semaines

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

Pour les soins palliatifs aux patients atteints d'une maladie incurable avancée et si la fonction rénale est acceptable, il convient d'entreprendre un traitement hebdomadaire au méthotrexate par voie intraveineuse de 40 - 50 mg/m² ou d'une dose de 15 à 20 mg/m² toutes les deux semaines et d'augmenter la dose chaque semaine jusqu'à une toxicité légère ou une réponse thérapeutique.

Cancer gastrique

Un régime utilisé pendant un essai clinique en Belgique chez les patients atteints d'un cancer gastrique opérable : méthotrexate (1,5 g/m² IV jour 1, + 5-Fluorouracile (1,5 g/m² IV) + leucovorine (15 mg/m² par voie orale ou IV toutes les six heures pendant 72 heures) + Adriamycin (30 mg/m² IV, jour 15). Le calendrier est répété au jour 29 et pendant six cycles.

Choriocarcinome et maladies trophoblastiques semblables

Méthotrexate injection USP est administré tous les jours par voie intramusculaire en doses de 15 à 30 mg. Le traitement dure cinq jours. Ces traitements sont répétés trois à cinq fois, au besoin, et des périodes de repos d'une semaine ou plus sont prévues entre chacun d'eux, jusqu'à ce que tout symptôme toxique qui s'est manifesté se soit atténué. L'efficacité du traitement est habituellement évaluée au moyen d'une analyse quantitative de 24 heures de la gonadotrophine chorionique urinaire (bêta-HCG), qui devrait retourner à la normale ou à moins de 50 UI/24 heures habituellement après le troisième ou le quatrième traitement. Cette analyse est habituellement suivie d'une résolution complète des lésions mesurables en quatre à six semaines. On recommande habituellement un à deux traitements au méthotrexate après la normalisation de la bêta-HCG. Avant chaque traitement au moyen du médicament, il est essentiel de mener une évaluation clinique approfondie. On a signalé que le traitement cyclique au méthotrexate en concomitance avec d'autres médicaments anti-tumoraux est efficace.

Étant donné que la môle hydatiforme peut précéder un choriocarcinome, le traitement prophylactique au moyen de la chimiothérapie et du méthotrexate a été recommandé.

La môle disséquante est considérée en tant que forme invasive de la môle hydatiforme. Méthotrexate injection USP est administré, dans le cours de ces maladies, dans des doses semblables à celles qui sont recommandées pour le choriocarcinome.

Lymphomes

En présence de tumeurs de Burkitt aux stades I et II, le méthotrexate a permis de prolonger la rémission dans certains cas. Au stade III, le méthotrexate est souvent administré en parallèle avec d'autres agents anti-tumoraux. Le traitement à toutes les étapes consiste habituellement en plusieurs doses de traitement entrecoupées de sept à dix jours de repos. Les lymphosarcomes au stade III peuvent répondre à un traitement combiné au méthotrexate administré en doses de 0,625 à 2,5 mg/kg par jour.

Le traitement de choix pour un lymphome localisé agressif sur le plan histologique est une chimiothérapie combinée avec ou sans radiothérapie localisée. Voici des régimes souvent utilisés pour un lymphome non hodgkinien intermédiaire ou à stade élevé, qui comprend le méthotrexate : les protocoles ProMACE/MOPP, ProMACE-CytaBOM et Magrath. À titre d'exemple, le régime ProMACE-CytaBOM est illustré dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 – régime ProMACE-CytaBOM

ProMACE-CytaBOM	Jour 1	Jour 8	Jour 14	Jours 15 - 21
Cyclophosphamide 650 mg/m ² IV	x			Aucun traitement
Doxorubicine 25 mg/m ² IV	x			
Étoposide 120 mg/m ² IV	x			
Cytarabine 300 mg/m ² IV		x		
Bléomycine 5 mg/m ² IV		x		
Vincristine 1,4 mg/m ² IV		x		
Méthotrexate 120 mg/m ² IV		x avec sauvetage à la leucovorine		
Prednisone 60 mg/m ² PO	x-----x			
Co-trimoxazole 2 PO deux fois par jour pendant six cycles de thérapie				

Dans les cas de lymphome non hodgkinien qui survient pendant la petite enfance, le méthotrexate est efficace en combinaison avec des régimes de chimiothérapie.

Mycose fongioïde (lymphome cutané des cellules T)

Le traitement au moyen du méthotrexate semble induire une réponse clinique chez jusqu'à 50 % des patients traités, mais la chimiothérapie n'est pas curative. Les niveaux posologiques et l'ajustement du régime posologique en réduisant ou en mettant fin à la prise du médicament sont déterminés en fonction de la réponse du patient et de la surveillance hématologique. Le méthotrexate a aussi été administré par voie intramusculaire à des doses de 50 mg une fois par semaine ou de 25 mg deux fois par semaine.

Leucémie

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants et les jeunes adolescents est la

maladie qui répond le plus à la chimiothérapie moderne. Chez les jeunes adultes et les patients plus âgés, la rémission clinique est plus difficile à obtenir, et les rechutes précoces sont plus fréquentes.

Le méthotrexate seul ou combiné avec des stéroïdes a d'abord été utilisé pour les traitements d'induction de la rémission de la LLA. Plus récemment, un traitement aux corticostéroïdes combiné avec d'autres médicaments anti-leucémiques ou en combinaisons cycliques avec le méthotrexate semble induire des rémissions rapides et efficaces. Quand il est traité à des fins d'induction, le méthotrexate, en doses de 3,3 mg/m² en combinaison avec 60 mg/m² de prednisone, administré tous les jours, a induit une rémission de 50 % des patients traités habituellement dans une période de quatre à six semaines. Le méthotrexate en combinaison avec d'autres agents semble être le médicament de choix pour assurer la continuité des rémissions induites par des médicaments. Une fois la rémission atteinte et une fois que les soins à l'appui ont entraîné une amélioration clinique générale, on procède au traitement d'entretien comme ceci :

Méthotrexate injection USP est administré deux fois par semaine par voie intramusculaire, ce qui représente une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m². Il a aussi été administré en doses de 2,5 mg/kg par voie intraveineuse tous les 14 jours. S'il y a rechute et quand il y a rechute, il est habituellement possible d'induire la rémission de nouveau en recommençant le régime d'induction d'origine.

Divers régimes de chimiothérapie combinée ont servi à la fois de traitement d'induction et d'entretien pour la LLA. Le médecin doit être au fait des percées récentes dans le traitement au moyen d'antileucémiques.

Psoriasis

Calendriers posologiques de départ recommandés

- Calendrier posologique hebdomadaire, ponctuel, IM ou IV : 10 à 25 mg par semaine jusqu'à ce que l'on obtienne une réaction adéquate.

Les doses administrées dans chaque calendrier peuvent être graduellement ajustées pour obtenir une réponse clinique optimale; d'ordinaire, il ne faut pas dépasser 25 mg par semaine.

Une fois qu'une réponse clinique optimale a été obtenue, le calendrier posologique doit être réduit à la quantité de médicament la plus faible dose efficace et prévoir la période de repos la plus longue possible.

Arthrite rhumatoïde

Calendriers posologiques de départ recommandés

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

La réponse thérapeutique commence habituellement dans les trois à six semaines, et le patient peut continuer à faire des progrès pendant 12 autres semaines ou plus. Une fois que la réponse thérapeutique souhaitée a été obtenue, on doit réduire graduellement la dose de manière à administrer la plus faible dose d'entretien qui soit efficace. La durée optimale du traitement est inconnue; des données restreintes provenant d'études de longue durée révèlent que l'amélioration clinique initiale s'est maintenue pendant au moins 2 ans au fil du traitement.

Populations particulières

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

Tableau 5 : Ajustement posologique pour les insuffisants rénaux

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

Enfants (< 18 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du méthotrexate chez l'enfant, sauf pour la chimiothérapie antinéoplasique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité. Le **tableau 5** présente les doses réduites recommandées en cas d'insuffisance rénale chez les patients cancéreux.

Dose oubliée

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

Administration

Dilution :

Méthotrexate injection USP peut être dilué avec toute solution qui sert à la perfusion IV citée ci-dessous dans une concentration de 0,4 mg/mL à 2 mg/mL. Les solutions diluées doivent être utilisées dans les 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Toute partie inutilisée de la solution doit être jetée après ce délai, afin d'éviter un risque de contamination microbienne.

Solutions :

Chlorure de sodium injection 0,9 %

Dextrose injection 5 %

Chlorure de sodium injection 0,18 % et dextrose injection 4 %

Solution de Ringer

Étant donné que le méthotrexate est peu soluble dans un milieu acide, il est déconseillé d'utiliser une solution de chlorure de potassium.

Si une solution sans agent de conservation est utilisée pour la dilution, la solution doit être utilisée sans tarder, en raison de la possibilité de croissance microbienne. Il est conseillé de protéger les solutions diluées de la lumière.

Il est recommandé de laisser la fiole dans le carton jusqu'au moment de son utilisation. Inspecter la fiole de Méthotrexate injection USP pour vérifier l'absence de dommages et de signes visibles de fuites. En cas de signes de bris ou de fuites provenant de la fiole, ne pas utiliser celle-ci. Incinérer l'emballage non ouvert.

Les solutions non diluées sont stables jusqu'à 30 jours lorsqu'elles sont conservées dans des seringues en polypropylène protégé de la lumière à la température de la pièce ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Incompatibilités :

Il ne faut pas mélanger d'autres médicaments à Méthotrexate injection USP dans le contenant qui sert à la perfusion.

Il a été établi que le méthotrexate est incompatible avec la cytarabine, le fluorouracile et le phosphate de sodium de prednisolone; cependant, son incompatibilité avec le fluorouracile a été remise en question, et des études ultérieures répertoriées dans la littérature révèlent que le méthotrexate et la cytarabine sont physiquement et chimiquement stables sous forme de solution intraveineuse à diverses concentrations et avec différents excipients. On a observé qu'un mélange de méthotrexate avec de la cytarabine et du succinate de sodium d'hydrocortisone dans divers liquides de perfusion est visuellement compatible pendant au moins huit heures à 25 °C, bien qu'aucune précipitation ne se soit produite dans les solutions entreposées pendant plusieurs jours. De façon générale, il faut s'assurer de la compatibilité de tout autre médicament mélangé avec Méthotrexate injection USP avant d'administration de la solution au patient.

Il faut éviter le contact avec des solutions acides, étant donné que le méthotrexate est plus ou moins soluble dans un milieu acide et qu'une précipitation est possible.

Consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, où se trouvent les incompatibilités cliniques.

SURDOSAGE

Des surdosages associés au méthotrexate ont été observés à la suite d'une administration intrathécale, bien que des surdosages liés aux administrations intraveineuses et intramusculaires aient aussi été signalés.

Mettre fin à l'administration du médicament ou réduire la posologie aux premiers signes d'ulcération ou de saignements, en présence de diarrhée ou d'une suppression marquée du système hématopoïétique. La leucovorine calcique sert à diminuer la toxicité et à contrecarrer l'effet d'un surdosage de méthotrexate. La leucovorine calcique doit être administrée aussi tôt que possible. Plus l'intervalle entre l'administration du méthotrexate et l'administration de la leucovorine calcique est important, moins la leucovorine parvient à réduire la toxicité. Il est donc essentiel de surveiller de près la concentration sérique de méthotrexate pour déterminer la dose et la durée optimales du traitement avec la leucovorine.

En cas d'important surdosage, une hydratation et une alcalinisation de l'urine seront nécessaires pour prévenir la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. En général, ni l'hémodialyse standard ni la dialyse péritonéale ne se sont révélées efficaces pour accélérer l'élimination du méthotrexate. Cependant, on a rapporté que la clairance du méthotrexate se fait efficacement au moyen d'une hémodialyse aiguë et intermittente à l'aide d'un appareil à débit élevé.

Il y a des cas publiés de traitement à la carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse pour accélérer la clairance du méthotrexate dans des cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique.

En effet, le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), l'enzyme qui réduit l'acide

folique en acide tétrahydrofolique. Le tétrahydrofolate doit être régénéré via la réaction catalysée par la DHFR pour pouvoir conserver la concentration intracellulaire de dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate pour la biosynthèse des nucléotides thymidyliques et puriques. L'inhibition de la DHFR par des antagonistes de l'acide folique (méthotrexate) entraîne une carence dans les réserves cellulaires d'acide thymidylque et de purines, et donc une diminution de la synthèse des acides nucléiques. Par conséquent, le méthotrexate interfère avec la synthèse de l'ADN et la réplication et la réparation cellulaires.

Le méthotrexate est à son état le plus actif contre des cellules qui se multiplient rapidement, parce que ses effets cytotoxiques se produisent principalement dans la phase S du cycle cellulaire. Étant donné que la prolifération cellulaire dans des tissus malins est plus importante que dans des tissus sains, le méthotrexate peut entraver la croissance tumorale sans causer de dommages irréversibles aux tissus sains. Par conséquent, des tissus qui prolifèrent activement, comme des cellules cancéreuses, des cellules de la moelle osseuse, des cellules fœtales, des cellules de la bouche et de la muqueuse intestinale, et des cellules de la vessie sont davantage sensibles aux effets inhibiteurs de la DHFR du méthotrexate.

La cytotoxicité du méthotrexate est le produit de trois importantes actions : l'inhibition de la DHFR, l'inhibition de la synthèse des thymidines et l'altération du transport de molécules d'acide folique réduites. L'affinité de la DHFR avec le méthotrexate est grandement supérieure à son affinité avec l'acide folique ou l'acide dihydrofolique; par conséquent, de grandes doses d'acide folique administrées simultanément n'inverseront pas les effets du méthotrexate. Cependant, la leucovorine calcique, un dérivé de l'acide tétrahydrofolique, peut bloquer les effets du méthotrexate si elle est administrée peu de temps après l'agent antinéoplasique. Le méthotrexate administré en doses élevées, suivi d'un sauvetage à la leucovorine, fait partie du traitement offert aux patients atteints d'un ostéosarcome non métastatique.

Au départ, la justification pour l'administration de doses élevées de méthotrexate reposait sur le concept du sauvetage sélectif de tissus normaux par la leucovorine. Des données plus récentes donnent à penser que le méthotrexate à dose élevée peut aussi surmonter la résistance au méthotrexate causée par un transport actif bloqué, une affinité diminuée de l'acide dihydrofolique réductase pour le méthotrexate, des niveaux élevés d'acide dihydrofolique réductase attribuables à l'amplification génétique ou une diminution de la polyglutamination du méthotrexate. Le mécanisme d'action réel est inconnu.

Le méthotrexate a une activité immunosuppressive. Ceci pourrait être le produit d'une inhibition de la multiplication des lymphocytes. Les mécanismes d'action de la gestion de l'arthrite rhumatoïde sont inconnus; bien que certaines suggestions de mécanismes citent des effets immuno-suppresseurs et/ou anti-inflammatoires.

Dans le cas du psoriasis, le rythme de production de cellules épithéliales dans la peau augmente considérablement par rapport à la peau normale. La différence dans le rythme de prolifération constitue la base de l'utilisation du méthotrexate pour contrôler le processus psoriasique.

Pharmacocinétique

Absorption : Le méthotrexate est habituellement complètement absorbé à la suite de l'administration parentérale, et après une injection intramusculaire, les pics de concentration sérique se produisent en 30 à 60 minutes.

Distribution : Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, et les concentrations les plus élevées sont observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. Le méthotrexate sérique se lie aux protéines à environ 50 %. Après une administration intraveineuse, le volume initial de la distribution se chiffre à environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel), et le volume constant distribué est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate ne pénètre pas la barrière hémato-encéphalique s'il est administré en quantités thérapeutiques par voie parentérale.

Métabolisme : À faible dose, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme significatif; après un traitement à doses élevées, le méthotrexate subit le métabolisme hépatique et intracellulaire pour se transformer en polyglutamates, qui peuvent être reconvertis en méthotrexate par des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la synthèse de la dihydrofolate réductase et des thymidines. De petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant des périodes prolongées. La rétention et la durée d'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Aux doses couramment prescrites, une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de trois à cinq fois inférieure à celle du composé d'origine.

Élimination : L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination, et elle dépend de la dose et de la voie d'administration. La clairance totale est d'en moyenne 12 L/h, avec une variation interindividuelle considérable. L'excrétion de doses uniques quotidiennes est faite par les reins, dans des quantités de 80 % à 90 % en 24 heures. Des doses quotidiennes répétées entraînent des taux sériques plus prolongés et une rétention du méthotrexate sur une période de 24 heures, ce qui peut entraîner une accumulation du médicament dans les tissus. Il semble que les cellules hépatiques accumulent certaines quantités du médicament pendant des périodes prolongées, même après une unique dose thérapeutique. Le méthotrexate est stocké en présence d'une insuffisance rénale, et peut augmenter rapidement dans le sérum et les cellules des tissus dans ces conditions. Le méthotrexate ne pénètre pas la barrière hémato-encéphalique s'il est administré en quantités thérapeutiques par voie parentérale. Des concentrations élevées de médicament, au besoin, peuvent être obtenues par administration intrathécale directe.

La demi-vie terminale signalée pour le méthotrexate se chiffre à environ trois à dix heures pour les patients qui reçoivent un traitement pour le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde ou un traitement antinéoplasique à faible dose (inférieur à 30 mg/m²). Pour les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est établie à 8 à 15 heures.

Le rythme de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue habituellement à mesure que les doses augmentent.

La préparation contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation et ne doit pas être administrée par voie intrathécale ou par voie intracérébroventriculaire, ni à des doses élevées.

Populations particulières et états pathologiques

Femmes qui allaitent : Du méthotrexate a été détecté dans le lait maternel humain; il est donc contre-indiqué pendant l'allaitement. Le ratio de concentration de lait maternel dans le plasma le plus élevé jamais enregistré est de 0,08 : 1.

Enfants : Chez les enfants recevant du méthotrexate pour le traitement d'une leucémie lymphoblastique aiguë (de 6,3 à 30 mg/m²), on a observé que la demi-vie d'élimination terminale variait de 0,7 à 5,8 heures.

Personnes âgées : La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité.

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un endroit sécuritaire hors de portée des enfants.

Conserver les fioles de Méthotrexate injection USP entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière.

Après la première perforation du bouchon, les fioles multidoses de Méthotrexate injection USP ((50 mg/2 mL et 500 mg/20 mL) méthotrexate avec alcool benzylique) devraient être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à la température de la pièce (entre 15°C et 25 °C) durant une période maximale de quatre semaines (30 jours). Protéger de la lumière. Après la perforation

initiale du bouchon, observer l'asepsie pour la manipulation des fioles afin d'éviter la contamination.

Il est recommandé de laisser la fiole dans la boîte jusqu'au moment de son utilisation. Inspecter la fiole de Méthotrexate injection USP pour vérifier l'absence de dommages et de signes visibles de fuites. En cas de signes de bris ou de fuites provenant de la fiole, ne pas utiliser cette dernière. 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 mise au rebut : L'observance des bonnes pratiques médicales indiquées ci-dessous minimisera l'exposition des personnes appelées à manipuler fréquemment le médicament :

Manipulation et élimination sécuritaires :

Méthotrexate injection USP est un puissant antinéoplasique. De bonnes pratiques médicales réduiront au minimum l'exposition des personnes qui manipulent fréquemment ce médicament. Les voici :

Manipulation :

1. Méthotrexate injection USP n'est pas un agent vésicant et ne montre pas de signes de toxicité aiguë à la suite d'un contact topique avec la peau ou les muqueuses. Cependant, toutes les personnes qui manipulent des médicaments cytotoxiques doivent éviter le contact avec la peau et l'inhalation de particules contenues dans l'air.
2. La préparation de solutions antinéoplasiques doit être faite dans une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique – classe II).
3. Le personnel qui prépare des solutions de méthotrexate doit porter des gants en PVC, des lunettes de protection et des vêtements protecteurs, comme un sarrau et un masque jetables.
4. Les employés qui participent régulièrement à la préparation et au maniement d'antineoplasiques doivent passer des examens sanguins semestriels.

Élimination :

1. Évitez le contact avec la peau et l'inhalation de particules contenues dans l'air en utilisant des gants en PVC et des sarraus et des masques jetables.

2. Toute aiguille, seringue, fiole et autre article qui doit être jeté et qui est entré en contact avec Méthotrexate injection USP doit être séparé dans des sacs en plastique, scellés et étiquetés en tant que déchet dangereux. Incinérer à 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont scellés hermétiquement.
3. S'il est impossible d'incinérer, rincez toutes les aiguilles, seringues, tubes et autres articles qui doivent être éliminés et qui sont entrés en contact avec la solution de méthotrexate avec de l'eau et débarrassez-vous en dans les égouts avec l'eau courante.

Rincez les fioles avec une quantité appropriée d'eau, à l'aide d'une seringue hypodermique. Retirez la solution et jetez le contenu dans les égouts avec l'eau courante. Jetez l'équipement et les fioles rincés de manière sécuritaire.

Nettoyage :

L'équipement non jetable qui est entré en contact avec le méthotrexate doit être rincé sous l'eau et être lavé à fond avec de l'eau et du savon.

Déversement et contamination :

Portez des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Placez la matière déversée dans un contenant approprié (p. ex., une boîte en carton pour le verre brisé) et ensuite dans un sac en polyéthylène; absorbez le résidu avec des tampons de gaze ou des serviettes; lavez l'endroit avec de l'eau et absorbez de nouveau l'eau avec de la gaze ou des serviettes, et placez-les dans un sac; scellez le sac, placez-le dans un autre sac et indiquez que le sac contient des déchets dangereux. Disposez des déchets par incinération ou toute autre méthode approuvée pour les matières dangereuses. Le personnel chargé du nettoyage doit laver l'endroit avec de l'eau et du savon.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Méthotrexate injection USP est présenté en fioles dans une boîte contenant 50 mg et 500 mg de méthotrexate (sous forme de sel sodique) comme suit :

25 mg/ml de méthotrexate 50 mg/2 ml (avec agent de conservation) - fioles multidoses

25 mg/ml de méthotrexate 500 mg/20 ml (avec agent de conservation) – fioles multidoses

Composition : Méthotrexate injection USP est une solution stérile, isotonique contenant : méthotrexate sodique équivalant à 25 mg/ml de méthotrexate, chlorure de sodium 2,6 mg/mL et alcool benzylique (agent de conservation) 0,9 % v/v, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

Méthotrexate injection USP 50mg/2ml suffit pour prélever deux doses de 1 ml chacune et trois doses de 0,5 ml chacune

Note : Les fioles de 2 mL sont présentées en boîtes de 1. Les fioles de 20 mL sont présentées en boîtes de 1.

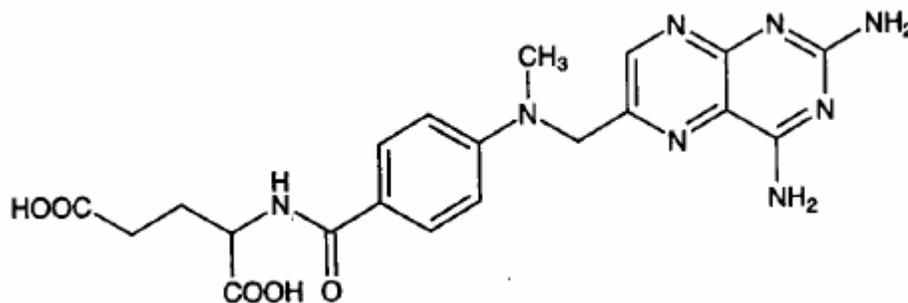
Note : Le dosage de 50 mg/2 mL et de 500 mg/20 mL de Méthotrexate injection USP avec alcool benzylique (en tant qu'agent de conservation) sont présentés en fioles multidoses. Veuillez lire ENTREPOSAGE ET STABILITÉ pour les directives particulières de conservation à observer après la perforation initiale du bouchon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : Méthotrexate
- Nom chimique : Acide 4-Amino-4-déoxy-10-méthylptéroyl-L-glutamique
- Formule et masse moléculaires : $C_{20}H_{22}N_8O_5$ (454,45 g/mol)
- Formule développée :



- Propriétés physicochimiques :
- Forme physique : Poudre cristalline jaune à orangé, similaire à la forme cristalline hydratée (teneur en eau d'environ 9 %)
- Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, le dichloréthane, l'éthanol et l'éther diéthylique; soluble dans les acides dilués et les solutions alcalines.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique humaine

Absorption

Habituellement, le méthotrexate est complètement absorbé, s'il est administré par une voie parentérale. Après une injection intramusculaire, les concentrations maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes.

Distribution

Après une administration intraveineuse, le volume initial de la distribution se chiffre à environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel), et le volume constant distribué est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate entre en compétition avec des molécules d'acide folique réduites pour effectuer le transport actif à travers les membranes cellulaires au moyen d'un seul processus de transport actif modulé par le transporteur. À des concentrations sériques de plus de 100 micromoles, la diffusion passive devient une principale voie qui peut permettre d'obtenir des concentrations intracellulaires efficaces. Le méthotrexate sérique se lie aux protéines à environ 50 %. Des études de laboratoire montrent qu'il pourrait être déplacé de l'albumine plasmatique par divers composés, dont les sulfonamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate ne pénètre pas la barrière hémato-encéphalique s'il est administré en quantités thérapeutiques par parentérale. Des concentrations élevées du médicament dans le liquide céphalorachidien peuvent être obtenues au moyen d'une administration intrathécale. **La préparation contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation et ne doit pas être administrée par voie intrathécale ou par voie intracérébroventriculaire, ni à des doses élevées.**

Chez les chiens, les concentrations dans le liquide synovial après une posologie orale étaient supérieures dans des articulations enflammées que dans celles qui ne l'étaient pas. Bien que les salicylates n'ont pas interféré avec cette pénétration, un traitement précédent à la prednisone a réduit la pénétration dans des articulations enflammées jusqu'au niveau d'articulations normales.

Métabolisme

Après l'absorption, le méthotrexate subit le métabolisme hépatique et intracellulaire pour se transformer en polyglutamates, qui peuvent être reconvertis en méthotrexate par des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la synthèse de la dihydrofolate réductase et des thymidines. De petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant des périodes prolongées. La rétention et la durée d'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Aux doses couramment prescrites, une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Une accumulation de ce métabolite peut devenir importante aux doses utilisées pour traiter le sarcome ostéogénique. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de trois à cinq fois inférieure à celle du composé d'origine.

Demi-vie

La demi-vie terminale signalée pour le méthotrexate se chiffre à environ trois à dix heures pour les patients qui reçoivent un traitement pour le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde ou un traitement antinéoplasique à faible dose (moins de 30 mg/m²). Pour les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est établie à huit à quinze heures.

Élimination

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination, et elle dépend de la dose et de la voie d'administration. Avec l'administration IV, de 80 % à 90 % de la dose administrée est excrétée tel quel dans l'urine dans les 24 heures. Une petite partie est excrétée dans la bile, ce qui représente 10 % ou moins de la dose administrée. On a également proposé la thèse de la recirculation entérohépatique du méthotrexate.

L'excrétion rénale se fait au moyen de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire active. L'élimination non-linéaire attribuable à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients atteints de psoriasis à des doses entre 7,5 et 30 mg. Une fonction rénale réduite ainsi que l'utilisation concurrente de médicaments comme des acides organiques faibles qui subissent aussi la sécrétion tubulaire peuvent considérablement augmenter les niveaux sériques de méthotrexate. Une excellente corrélation a été établie entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

Le rythme de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue habituellement à mesure que la dose augmente. Une clairance du médicament retardée a été désignée en tant que l'un des facteurs principaux de toxicité du méthotrexate. On a avancé que la toxicité du méthotrexate pour les tissus normaux dépend davantage de la durée de l'exposition au médicament que du pic atteint. Quand un patient élimine le médicament tardivement en raison d'une fonction rénale compromise, d'une effusion dans le troisième espace ou d'autres causes, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent demeurer élevées pendant des périodes prolongées.

Le potentiel de toxicité rattaché à des régimes à dose élevée ou à une excrétion retardée est réduit par l'administration de leucovorine calcique pendant la dernière phase de l'élimination du méthotrexate du plasma. La surveillance pharmacocinétique de la concentration sérique de méthotrexate pourrait aider à identifier les patients qui sont à risque élevé de toxicité liée au méthotrexate et à ajuster correctement la dose de leucovorine calcique.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë (DL₅₀) du méthotrexate chez les souris passe de 65 à 70 mg/kg 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 hématolymphopoiétique et le tube digestif.

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

Dans une étude de 22 mois sur la carcinogénicité chez des rats qui ont reçu du méthotrexate à des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/kg/jour, cinq jours par semaine à toutes les deux semaines, un effet peu marqué ou aucun effet n'a été observé. On en est venu à la conclusion que le méthotrexate semble être remarquablement libre d'effets toxiques, quand des doses autrement létales sont administrées au moyen d'un calendrier posologique intermittent qui prévoit une période de repos de neuf jours. Par exemple, des doses orales quotidiennes de 0,4 mg/kg sont des doses létales à la fois chez les chiens et les rats si elles sont administrées pendant jusqu'à deux semaines; des doses de 0,5 mg/kg et de 0,4 mg/kg respectivement administrées cinq fois par semaine toutes les deux semaines pendant trois mois aux chiens et dix mois aux rats, se sont révélées libres de toxicité.

Le méthotrexate est souvent utilisé en clinique en doses presque toxiques qui peuvent causer une grave dépression de tous les éléments cellulaires sanguins. Une supervision constante est recommandée, et des signes d'ulcération et de saignements gastro-intestinaux, dont des saignements buccaux, une suppression de la moelle osseuse, principalement des types de globules blancs et l'alopécie sont des indices de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

La toxicité du méthotrexate pour la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal ne dépend pas vraiment de la dose, mais bien de la durée de l'exposition de ces organes au médicament et à sa concentration extracellulaire (plasma). Pour ce qui est de la moelle osseuse et du système gastro-intestinal, le facteur temps critique a été défini à environ 42 heures, et la concentration plasmatique critique, à 2×10^{-8} M. Les deux facteurs doivent être dépassés pour avoir une toxicité aux organes.

Les doses de méthotrexate qui entraînent des concentrations plasmatiques de 2×10^{-8} M qui circulent pendant plus de 42 heures seront toxiques pour la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal. Cette toxicité peut se réduire au moyen de l'administration de leucovorine calcique.

Le méthotrexate peut être hépatotoxique, surtout à dose élevée et si le traitement est prolongé. Une atrophie du foie, une nécrose du foie, une cirrhose, des changements lipidiques et une fibrose périportale ont été signalés.

RÉFÉRENCES

Chimiothérapie aux antinéoplasiques

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 et 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 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 Reps. 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.

Interactions 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; 68:10941099.
63. Monographie de ^{Pr}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 ^{Pr}pms-Methotrexate (méthotrexate, comprimés USP). Date de révision : 24 août 2017. Numéro de contrôle : 205553.
65. Pfizer Canada Inc, Monographie ^{Pr}Methotrexate Injection, USP, Numéro de contrôle de la présentation : 224776, Date de révision : July 8, 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Méthotrexate injection USP

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Méthotrexate Injection USP appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antimétabolites. Il est utilisé à doses élevées pour traiter de certains types de cancers, dont le cancer du sein, le lymphome non hodgkinien et la leucémie. À faible dose, il peut aussi servir à traiter le psoriasis grave et l'arthrite rhumatoïde grave.

Les effets de ce médicament :

Méthotrexate Injection USP fonctionne en bloquant une enzyme nécessaire à la vie des cellules du corps. Cela interfère avec la croissance de certaines cellules, comme les cellules de la peau atteintes de psoriasis, qui se reproduisent rapidement. En présence d'arthrite rhumatoïde, Méthotrexate Injection USP agit sur les cellules inflammatoires qui causent l'enflure des articulations. Le traitement au méthotrexate sert à contrôler le psoriasis et l'arthrite rhumatoïde, mais il ne les guérit pas. En présence de cancer, Méthotrexate injection USP travaille en bloquant un processus enzymatique dans les cellules cancéreuses, pour empêcher la croissance. Certaines cellules normales du corps peuvent également être touchées.

Votre médecin peut avoir prescrit du méthotrexate pour une autre raison. Adressez-vous à votre médecin si vous vous demandez pourquoi il vous a prescrit ce médicament.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Méthotrexate injection USP si :

- Si vous êtes allergique à tout ingrédient du médicament.
- Si vous êtes atteint d'un trouble rénal grave.
- 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 injection USP avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.
- Si vous allaitez.
- Si vous avez le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, et l'un des états suivants :
 - L'alcoolisme (consommation excessive d'alcool)
 - Une maladie chronique du foie

- Une immunodéficience (la résistance aux maladies infectieuses est alors réduite)
- Un trouble sanguin
- Si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé protoxyde d'azote et aussi connu sous le nom de gaz hilarant.

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

Méthotrexate injection USP renferme de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Il n'est pas recommandé pour usage chez les enfants de moins de un an.

L'ingrédient médicamenteux est :

Méthotrexate (mé-tho-TREX-ate).

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide chlorhydrique, alcool benzylique (agent de conservation), chlorure de sodium, eau pour l'injection et hydroxyde de sodium.

Les formes posologiques sont :

Méthotrexate injection USP est fournie comme suit :

50 mg/2 ml (avec agent de conservation) – fioles multidoses
500 mg/20 ml (avec agent de conservation) – fioles multidoses

Méthotrexate injection USP 50mg/2ml is sufficient to withdraw two doses of 1 ml each and three doses of 0.5 ml each.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

- Les préparations de Méthotrexate injection USP qui contiennent de l'alcool benzylique ne doivent pas être administrées par voie intrathécale ou intracérébroventriculaire ni à une dose élevée.
- Les préparations de Méthotrexate injection USP qui contiennent de l'alcool benzylique ne doivent pas être administrées aux nouveau-nés.
- Méthotrexate injection USP peut causer des réactions toxiques graves, parfois mortelles.
- Méthotrexate injection USP peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître quand il est administré à une femme enceinte. Les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ne doivent pas prendre de méthotrexate.

Avant de commencer à prendre le méthotrexate, vous devriez discuter avec votre médecin ou votre pharmacien si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- Vous avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique au méthotrexate.
- Vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Le méthotrexate peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître. Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par le méthotrexate et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament. Le méthotrexate est susceptible de provoquer une stérilité (infertilité) qui peut être permanente. Ne manquez pas d'en discuter avec votre médecin avant de prendre le méthotrexate. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant le traitement par le méthotrexate.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Le méthotrexate peut causer de graves effets secondaires. N'allaitez pas pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous avez 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 déjà eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- Vous avez des problèmes de poumon.
- Vous avez un problème de système immunitaire ou des infections.
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels que des vomissements, la diarrhée, des lésions ou une inflammation dans la bouche, un ulcère ou une colite (inflammation de l'intestin).
- Vous avez une maladie de peau.
- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.

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

Le méthotrexate peut provoquer des saignements soudains dans les poumons, phénomène appelé hémorragie alvéolaire. Si vous crachez ou toussiez 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 à prendre pendant l'utilisation du médicament

- Ne prenez pas plus de Méthotrexate injection USP que la dose prescrite. Le méthotrexate peut causer de graves réactions toxiques, parfois mortelles.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments et produits de médecine douce que vous prenez ou avez pris récemment. Méthotrexate injection USP peut interagir avec les médicaments suivants :

Ne prenez pas MÉTHOTREXATE INJECTION USP 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 les effets suivants :

- Myélodépression (c'est-à-dire une diminution de la production de cellules sanguines par la moelle des os)
- Apparition d'ulcères dans la bouche
- Inflammation de la bouche,
- Inflammation des reins et des lésions au système nerveux.

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique (ASA),
- les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine,
- les médicaments qui peuvent endommager le foie
- (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes),
- la phénylbutazone,
- la phénytoïne (pour traiter les crises convulsives),
- le probénécide,
- l'amphotéricine B (qui peut endommager les reins),
- certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinaquine, le chloramphénicol,
- la théophylline,

- la mercaptopurine,
- l'acide folique ou l'acide folinique,
- la cytarabine et d'autres agents de chimiothérapie,
- la radiothérapie,
- la L-asparaginase (un médicament utilisé dans le traitement du cancer),
- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ce sont des médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à la sécrétion d'acide tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole,
- la pyriméthamine (un médicament antiparasitaire),
- le protoxyde d'azote (un gaz pour inhalation utilisé afin de prévenir la douleur durant certaines interventions médicales),
- l'amiodarone (un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque),
- les sulfamides hypoglycémisants (des médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang), l'acide aminobenzoïque, les sulfonamides,
- les globules rouges concentrés (utilisés pour les transfusions de sang),
- la PUVAthérapie (qui utilise des rayons ultraviolets pour traiter des maladies de peau graves),
- le triamterène (un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle et réduire l'enflure).

- jours pendant moins d'une semaine peut causer de graves conséquences, y compris la mort.
- Choisissez le jour de la semaine où vous aurez le plus de chances de vous souvenir de prendre le méthotrexate et prenez-le ce jour-là chaque semaine.
- Chaque fois que vous faites exécuter votre ordonnance, vérifiez si la dose ou le nombre de comprimés à prendre ont changé.

Le méthotrexate est souvent administré avec d'autres médicaments. Si vous utilisez une combinaison de médicaments, assurez-vous de prendre chacun d'eux au bon moment et de ne pas les mélanger. Demandez à votre médecin ou pharmacien de vous aider à trouver un moyen de prendre vos médicaments au bon moment.

Pendant que vous prenez le méthotrexate, votre médecin pourrait souhaiter que vous preniez des liquides additionnels pour que vous uriniez davantage. Cela aidera votre organisme à éliminer le médicament et préviendra des problèmes de reins, tout en assurant le bon fonctionnement des reins.

Si vous vomissez peu de temps après une dose de méthotrexate, consultez votre médecin. Il vous dira de reprendre la dose ou d'attendre la prochaine dose.

Dose habituelle :

La dose de Méthotrexate injection USP sera différente d'un patient à l'autre. La dose utilisée peut dépendre de plusieurs facteurs, dont l'utilisation du médicament, la taille du patient, l'administration par voie orale ou par injection et la présence éventuelle d'autres médicaments. Si vous prenez ou recevez Méthotrexate injection USP à la maison, suivez les ordres du médecin ou les directives sur l'étiquette. Si vous avez des questions sur la dose de Méthotrexate injection USP, posez-les à votre médecin. Celui-ci pourrait réduire votre dose si vous avez des problèmes de reins.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de Méthotrexate injection USP, 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 en absence de signes d'inconfort.
- Apportez toujours le contenant avec l'étiquette, même s'il est vide.

Dose oubliée) :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus des effets nécessaires, des médicaments comme

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

- La plupart des patients prennent Méthotrexate injection USP une fois par semaine; la dose prescrite est prise un seul jour de la semaine.
- Dans certains cas, le professionnel de la santé demande à son patient de prendre 3 doses de méthotrexate à 12 heures d'intervalle, et ce, une fois par semaine; le patient ne doit pas prendre plus de 3 doses par semaine.
- Méthotrexate injection USP ne doit jamais être pris tous les jours pour le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde. De même, dans la plupart des cas de cancer, Méthotrexate injection USP ne doit pas être pris tous les jours.
- La prise de Méthotrexate injection USP une fois par jour ou à une dose supérieure à la dose prescrite peut provoquer de graves complications, qui nécessitent souvent l'hospitalisation et qui entraînent parfois la mort. Prendre même un peu de méthotrexate tous les

Méthotrexate injection USP peuvent parfois avoir des effets indésirables. Aussi, à cause de la façon dont ces médicaments agissent sur le corps humain, il y a des chances qu'ils causent d'autres effets indésirables qui pourraient ne pas survenir avant des mois ou des années après l'utilisation. Ces effets tardifs peuvent comprendre certains types de cancer, dont la leucémie. Discutez des effets possibles avec votre médecin.

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

Les effets indésirables les plus courants comprennent :

- Des maux d'estomac, des douleurs à l'estomac, des vomissements, des nausées, des pertes d'appétit, des étourdissements, des frissons et de la fièvre, une diarrhée ou des boutons de fièvre sur les lèvres ou des ulcères buccaux.
- Une chute du nombre d'autres globules de sang. Cela peut réduire votre résistance aux infections et augmenter vos chances d'avoir des boutons de fièvre, un empoisonnement du sang ou une enflure des vaisseaux sanguins.
- Fatigue

Les effets indésirables moins courants sont:

- Maux de tête, perte de cheveux, changements d'humeur, confusion, bourdonnement dans les oreilles, mal aux yeux, éruptions cutanées, sensibilité accrue à la lumière ou perte de poids inexplicable.
- Une chute du nombre de globules blancs. Cela peut accroître les risques de développer des ecchymoses ou de saigner, ou d'être fatigué.
- Altération des poumons.
- Effets nocifs pour l'enfant à naître
- Convulsions

En de rares occasions Méthotrexate injection USP peut causer d'autres effets secondaires, dont :

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

- Faible tension artérielle
- Ulcères gastro-intestinaux

Plus rarement, il peut causer ce qui suit :

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

Méthotrexate injectable USP 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 PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales ou ulcères de la bouche			√
	Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes		√	
	Inflammation des poumons : toux sèche (sans production de mucus) persistante, essoufflement et fièvre		√	
Peu fréquent	Douleurs à la poitrine, toux, essoufflement ou fièvre			√
	Saignement ou ecchymose inhabituels			√
	Maux de tête sévères			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare 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.			√
Insuffisance rénale/lésions aux reins (incapacité des reins à fonctionner normalement) : enflure des mains, des chevilles ou des pieds; nausées, vomissements; sang dans l'urine; variation de la fréquence ou du volume des mictions.			√
Inconnu Problèmes gastrointestinaux : grande douleur abdominale, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements, soif extrême, difficulté à uriner ou à déféquer			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Problèmes liés au système nerveux central : changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire			√
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			√
Hémorragie alvéolaire: crachats de sang d'apparition subite			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Méthotrexate injection USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Pour entreposer le médicament, suivez les consignes suivantes :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Garder à la température de la pièce et loin des sources de chaleur et de la lumière directe. Éviter de congeler Méthotrexate injection USP.
- Après la première perforation du bouchon, les fioles multidoses de Méthotrexate injection USP devraient être conservés dans un réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à la température de la pièce (entre 15°C et 25 °C) durant une période maximale de quatre semaines (30 jours). Protéger de la lumière.

- Ne pas conserver de médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin. S'assurer que les médicaments jetés sont hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux..

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Méthotrexate injection USP, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant www.sandoz.ca, ou en téléphonant le 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
110, Rue de Lauzon
Boucherville, (QC), Canada
J4B 1E6

ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 16 septembre 2019