

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr MÉTHOTREXATE SODIQUE INJECTABLE**

**25 mg/mL**

Solution stérile

**USP**

Antimétabolite et antirhumatismal

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

**Date de révision :**  
Le 21 novembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 231327

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	23
SURDOSAGE .....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	36
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	36
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	38
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	40
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	43
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	47

## Pr **MÉTHOTREXATE SODIQUE INJECTABLE**

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

USP

Solution stérile

Antimétabolite et antirhumatismal

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

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

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, intrathécale, intracérébroventriculaire	25 mg/mL (50 mg/2 mL; 500 mg/20 mL; 1 g/40 mL)	Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Méthotrexate sodique injectable (méthotrexate sodique) est indiqué comme antinéoplasique contre les affections suivantes :

- Comme agent chimiothérapeutique unique ou en association avec d'autres médicaments dans le traitement du choriocarcinome.
- Traitement du lymphome non hodgkinien au stade intermédiaire ou avancé, comme partie du protocole ProMACE-CytaBOM, ProMACE-MOPP ou Magrath.
- Comme partie du protocole CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracile) dans le traitement du cancer du sein.
- Traitement d'entretien de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).
- En association avec d'autres agents antinéoplasiques dans la chimiothérapie du cancer de la tête et du cou.
- Chimiothérapie d'association palliative dans le traitement du cancer de l'estomac.
- Chimiothérapie d'association palliative pour le traitement de métastases de foyer primitif inconnu.
- En doses élevées avec la leucovorine comme antidote électif dans le traitement adjuvant de l'ostéosarcome.
- Comme partie du protocole M-VAC pour le traitement du cancer avancé de la vessie.

Méthotrexate sodique injectable est indiqué comme agent antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) dans le traitement des affections suivantes, lorsque le traitement standard s'est avéré inefficace :

- Psoriasis invalidant grave/rhumatisme psoriasique
- Polyarthrite rhumatoïde grave et invalidante
- Arthrites séronégatives graves et invalidantes

Dans le traitement du psoriasis, Méthotrexate sodique injectable doit être réservé pour les cas graves rebelles et invalidants qui ne répondent pas de façon satisfaisante aux autres formes de traitement, mais seulement après établissement du diagnostic en consultation avec un dermatologue.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été étudiée à fond chez les personnes âgées. Compte tenu de la diminution des fonctions hépatique et rénale chez les personnes âgées, et vu la diminution des réserves de folates chez ces patients, le méthotrexate doit être administré en doses relativement faibles chez les patients de ce groupe d'âge, patients que l'on doit en outre surveiller de près afin de déceler l'apparition de signes précoces de toxicité.

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

Sauf en ce qui a trait à la chimiothérapie anticancéreuse, l'innocuité et l'efficacité du méthotrexate n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Méthotrexate sodique injectable ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Méthotrexate sodique injectable est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale** et **Populations et cas particuliers**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations et cas particuliers**).
- Chez les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. Le médicament ne devrait être utilisé pour le traitement des maladies néoplasiques que si les avantages pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.
- Chez les femmes en âge de procréer, tant et aussi longtemps que la grossesse n'a pas été exclue.
- Chez les mères qui allaitent.
- Chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, en présence d'alcoolisme, d'une maladie hépatique alcoolique ou d'une maladie hépatique chronique.

- Chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou confirmés par des analyses de laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience.
- Chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes, telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombopénie ou une anémie grave.
- En cas d'anesthésie par protoxyde d'azote (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Méthotrexate sodique injectable ne doit être employé que par des médecins qui connaissent bien l'usage des antimétabolites en chimiothérapie en raison des possibilités de réactions toxiques graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- Le méthotrexate, a-t-on signalé, peut causer la mort du fœtus ou des anomalies congénitales (voir ci-dessous **Populations et cas particuliers, Grossesse**). L'emploi du méthotrexate est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et chez les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### Généralités

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

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 du risque de réactions toxiques graves (et potentiellement mortelles), Méthotrexate sodique injectable ne doit être utilisé que pour le traitement des maladies néoplasiques (tel qu'indiqué) ou en présence de formes graves, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, qui répondent mal à d'autres modalités de traitement. Le médecin doit informer le patient des risques possibles, et ce dernier doit demeurer sous surveillance médicale constante.

L'emploi des fortes doses qui sont recommandées pour le traitement de l'ostéosarcome nécessite des soins méticuleux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Pour les autres néoplasies, on considère que les schémas comportant de fortes doses de méthotrexate relèvent encore à ce jour du domaine de la recherche. En outre, on ignore encore si ces schémas ont un effet thérapeutique bénéfique important.

La fréquence et la gravité des effets toxiques peuvent être liées à la dose ou à la fréquence avec laquelle le médicament est administré, mais on en a observé à toutes les doses. Comme des effets toxiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, il est important que les patients sous Méthotrexate sodique injectable soient suivis de près. Si elles sont décelées assez tôt, la plupart des réactions indésirables sont réversibles. En présence d'effets secondaires, le médecin doit réduire la posologie ou interrompre le traitement et recourir aux mesures de correction appropriées, ce qui, au besoin, peut comprendre l'administration de leucovorine calcique et/ou le recours à l'hémodialyse intermittente de courte durée avec un dialyseur à haut débit (voir **SURDOSAGE**). La reprise du traitement par Méthotrexate sodique injectable doit se faire avec prudence. En outre, il faut évaluer s'il y a nécessité de poursuivre le traitement, et ne pas oublier surtout que la toxicité peut se manifester de nouveau.

Le méthotrexate peut provoquer un « syndrome de lyse tumorale » chez les patients ayant des tumeurs à croissance rapide. Un soutien et des mesures pharmacologiques appropriés peuvent prévenir ou atténuer cette complication.

Le méthotrexate diffuse lentement à partir d'un troisième espace (p. ex. épanchement pleural ou ascite), ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie plasmatique terminale et une toxicité inattendue. En cas d'accumulation importante de méthotrexate dans un troisième espace, on recommande d'évacuer le liquide avant le traitement et de surveiller les concentrations plasmatiques de méthotrexate.

Des cas inattendus de suppression médullaire grave (parfois mortelle), d'anémie aplasique et de toxicité gastro-intestinale ont été signalés par suite de l'administration concomitante de méthotrexate (généralement en doses élevées) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La toxicité pour la moelle osseuse et les muqueuses dépend de la dose administrée et de la durée de l'exposition du patient à de fortes concentrations ( $> 2 \times 10^{-8}$  M [0,02  $\mu$ M]). Étant donné que le temps d'exposition critique pour ces organes est de 42 heures chez l'homme, il faut savoir que :

- l'emploi de fortes doses de méthotrexate ( $> 1$  g/m<sup>2</sup>) exige la détermination des taux sériques;
- on peut s'attendre à des manifestations toxiques graves si des taux supérieurs à  $> 2 \times 10^{-8}$  M (0,02  $\mu$ M) persistent pendant plus de 42 heures;
- les manifestations toxiques peuvent être atténuées par l'administration appropriée de leucovorine calcique;
- l'emploi de fortes doses de méthotrexate requiert obligatoirement une alcalinisation de l'urine, de manière à prévenir la cristallisation du médicament et de son métabolite hydroxylé (en position 7) dans l'urine, phénomène qui peut entraîner une insuffisance rénale aiguë.

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

Méthotrexate sodique injectable doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients affaiblis.

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

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

L'administration de fortes doses de méthotrexate chez les patients sous inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doit se faire avec prudence. En effet, des comptes rendus de cas et des études de pharmacocinétique de populations suggèrent que l'utilisation concomitante de méthotrexate et de certains IPP, comme l'oméprazole, l'ésoméprazole ou le pantoprazole, peut entraîner une augmentation et une prolongation des taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite hydroxylé, ce qui pourrait se solder par des manifestations toxiques. Dans deux de ces cas, l'administration de fortes doses de méthotrexate en concomitance avec un IPP s'est soldée par une élimination tardive du méthotrexate, phénomène qui n'a pas été observé avec la ranitidine. Toutefois, aucune étude formelle des interactions entre le méthotrexate et la ranitidine n'a été effectuée.

### **Pouvoir carcinogène et mutagène**

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.

Aucune étude contrôlée destinée à vérifier l'existence d'un risque de néoplasie associé à l'emploi du méthotrexate n'a été menée chez l'être humain. Chez l'animal, plusieurs études ont évalué le pouvoir carcinogène du méthotrexate, mais les résultats ne sont pas concluants. Bien qu'on ait observé que le méthotrexate endommage les chromosomes dans les cellules somatiques de l'animal et les cellules de la moelle osseuse de l'être humain, la portée clinique de ces observations demeure incertaine. L'évaluation du pouvoir carcinogène du méthotrexate se complique du fait que des données, contradictoires, indiquent qu'il y aurait un risque accru d'apparition de certaines tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Par conséquent, qu'on l'administre seul ou en association avec un autre médicament, on doit d'abord évaluer si les avantages de Méthotrexate sodique injectable l'emportent sur ce risque, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Appareil digestif**

En cas de vomissements, de diarrhée ou de stomatite entraînant une déshydratation, il faut interrompre l'administration de Méthotrexate sodique injectable jusqu'à ce que le patient se rétablisse. La présence de diarrhée et de stomatite ulcéreuse requiert l'interruption du traitement; outre ces effets, une entérite hémorragique et le décès par perforation intestinale pourraient survenir. Méthotrexate sodique injectable doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients qui ont un ulcère gastroduodéal ou une 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 de méthotrexate (principalement à dose élevée) et certains IPP tels que 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**).

### **Hématologie**

Méthotrexate sodique injectable doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance médullaire et chez ceux qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement radiothérapeutique à large champ. Le méthotrexate peut provoquer une dépression marquée de la moelle osseuse à l'origine d'anémie, d'anémie aplasique, de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie et/ou de thrombopénie. Deux cas de leucopénie (numération leucocytaire  $< 3000/\text{mm}^3$ ), six cas de thrombopénie (numération plaquettaire  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ) et deux cas de pancytopenie ont été observés dans des études cliniques contrôlées menées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ( $n = 128$ ).

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

Dans les cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, l'administration de Méthotrexate sodique injectable doit être interrompue immédiatement si la numération globulaire diminue de façon importante. Dans le traitement des maladies néoplasiques, le traitement par Méthotrexate sodique injectable ne doit être poursuivi que si ses avantages potentiels justifient le risque de myéлоdépression grave. Les patients présentant de la fièvre et une granulocytopenie grave doivent être évalués immédiatement et nécessitent habituellement une antibiothérapie par voie parentérale à l'aide d'un agent à large spectre.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Le méthotrexate peut avoir des effets hépatotoxiques aigus (taux élevé de transaminases) ou chroniques (fibrose et cirrhose). On observe souvent une hausse aiguë des enzymes hépatiques après l'administration de méthotrexate, mais en général, aucune modification du traitement n'est nécessaire. Généralement passagères et asymptomatiques, ces hausses ne semblent pas être prédictives d'une hépatopathie subséquente. Par contre, des anomalies hépatiques persistantes et/ou une diminution de l'albumine sérique peuvent être des indicateurs d'hépatotoxicité grave. La toxicité chronique peut être mortelle; en général, elle survient après un emploi prolongé (habituellement de 2 ans ou plus) ou après l'administration d'une dose totale cumulative d'au moins 1,5 g. La biopsie hépatique révèle souvent des altérations histologiques lorsque le méthotrexate a été utilisé pendant une période prolongée. Des cas de fibrose et de cirrhose ont d'ailleurs été signalés. Ces lésions ne sont pas toujours précédées par des symptômes ou des épreuves fonctionnelles hépatiques anormales chez la population atteinte de psoriasis. On recommande généralement d'effectuer des biopsies hépatiques tout au long du traitement chez les patients atteints de psoriasis qui suivent un traitement au long cours. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'apparition de fibrose ou de cirrhose peut être précédée d'anomalies persistantes des épreuves fonctionnelles hépatiques. Dans les études menées chez des patients psoriasiques, l'hépatotoxicité semblait dépendre de la dose cumulative totale et s'intensifier en présence d'alcoolisme, d'obésité, de diabète ou d'un âge avancé. Le taux d'incidence précis n'a pas été déterminé et on ne connaît pas non plus la vitesse de progression ni le taux de réversibilité des lésions. Des

précautions particulières doivent être prises en présence de lésions hépatiques préexistantes ou d'insuffisance hépatique.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation d'infections par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, ce qui s'est parfois soldé par le décès. Dans certains cas, la réactivation du virus de l'hépatite B est survenue après l'arrêt du méthotrexate. Avant d'entreprendre un traitement par Méthotrexate sodique injectable, 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. Méthotrexate sodique injectable n'est pas recommandé chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique ou active.

Dans les cas de psoriasis, on doit effectuer des tests d'exploration fonctionnelle hépatique, comprenant le dosage sérique de l'albumine et la mesure du temps de Quick, plusieurs fois avant l'administration du méthotrexate, mais les résultats sont souvent normaux même en présence de fibrose ou de cirrhose en cours de développement. Ces lésions ne sont parfois décelables que par biopsie. On recommande habituellement d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant ou peu de temps après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) après que le patient a reçu une dose totale cumulative de 1,5 g; et 3) après toute dose additionnelle de 1,0 à 1,5 g. Une fibrose modérée ou toute forme de cirrhose conduisent normalement à l'abandon du traitement; une fibrose bénigne commande normalement une nouvelle biopsie, 6 mois plus tard. Il est fréquent, avant le traitement, d'observer des altérations histologiques relativement bénignes, telles qu'une stéatose ou une inflammation portale mineure. Bien que ces altérations ne constituent généralement pas une raison d'éviter ou d'abandonner le traitement, il faut quand même utiliser Méthotrexate sodique injectable avec prudence en pareille situation.

On ne possède pas une très grande expérience clinique des maladies hépatiques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, mais les facteurs de risque devraient être les mêmes. Les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique ne sont habituellement pas des prédicteurs fiables des altérations histologiques chez cette population de patients.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le fait de recevoir le tout premier traitement par le méthotrexate à un âge avancé constitue un facteur de risque d'hépatotoxicité, de même que la prolongation du traitement. Comme des anomalies persistantes des résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique peuvent précéder l'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose dans cette population, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent Méthotrexate sodique injectable doivent subir des tests hépatiques au départ et à intervalles de 4 à 8 semaines. Une biopsie du foie doit être effectuée avant le traitement chez les patients qui ont des antécédents de consommation abusive d'alcool, qui présentent des anomalies persistantes des paramètres de la fonction hépatique ou encore qui souffrent d'hépatite B ou C chronique. Pendant le traitement, il faut effectuer une biopsie du foie si les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique demeurent continuellement anormaux ou si l'albuminémie descend en dessous de la normale (dans les cas de polyarthrite rhumatoïde bien maîtrisée).

Si les résultats d'une biopsie hépatique montrent de légères modifications (de grade I, II ou IIIa de Roenigk), on peut poursuivre le traitement par Méthotrexate sodique injectable, tout en surveillant l'état du patient selon les recommandations énoncées ci-dessus. Par contre, le traitement doit être interrompu si les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique sont constamment anormaux et que le patient refuse de subir une biopsie du foie, ou encore si la biopsie indique des lésions modérées ou graves (grade IIIb ou IV de Roenigk).

On a fait état d'une expérience combinée menée chez 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont la biopsie du foie a été effectuée avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1500 mg) et chez 714 patients dont la biopsie n'a été effectuée que pendant le traitement. On a constaté 64 cas (7 %) de fibrose et un cas (0,1 %) de cirrhose. Sur les 64 cas de fibrose, 60 ont été déclarés bénins. L'affinité tinctoriale de la réticuline étant plus élevée en début de fibrose, le nombre de cas pourrait être plus élevé en cas de coloration à ce stade. On ignore si un emploi plus prolongé du méthotrexate exposerait davantage le patient.

### **Système immunitaire**

Méthotrexate sodique injectable doit être employé avec extrême prudence en présence d'infection évolutive, et il est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome d'immunodéficience manifeste ou objectivé par des résultats de laboratoire (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Il se peut que l'immunisation soit inefficace si elle est effectuée pendant un traitement par le méthotrexate. L'immunisation au moyen de vaccins à virus vivants n'est généralement pas recommandée. De rares cas d'hypogammaglobulinémie ont été signalés.

### **Neurologie**

Des cas de leucoencéphalopathie ont été signalés après l'administration intraveineuse de méthotrexate chez des patients qui avaient subi une radiothérapie craniospinale. Des cas de neurotoxicité grave, se manifestant souvent sous forme de crises focales ou généralisées, ont été signalés à une fréquence plus élevée que celle à laquelle on se serait attendu chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë qui recevaient du méthotrexate par voie intraveineuse (1 g/m<sup>2</sup>). L'imagerie diagnostique a souvent révélé une leucoencéphalopathie et/ou des calcifications micro-angiopathiques chez les patients symptomatiques.

Des cas de leucoencéphalopathie chronique ont également été signalés chez des patients atteints d'un ostéosarcome ayant reçu à plusieurs reprises des doses élevées de méthotrexate avec traitement de secours par la leucovorine, même en l'absence d'antécédents de radiothérapie 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 de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique.

L'interruption de Méthotrexate sodique injectable ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet.

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

Les effets toxiques de l'administration intrathécale de méthotrexate sur le système nerveux central peuvent être classés ainsi : arachnoïdite dite chimique, se manifestant par des symptômes tels que céphalées, dorsalgie, rigidité cervicale et fièvre; parésie, généralement temporaire, se manifestant par une paraplégie associée à l'atteinte d'une ou de plusieurs racines nerveuses rachidiennes;

leucoencéphalopathie, se manifestant par de la confusion, de l'irritabilité, de la somnolence, de l'ataxie, de la démence et, parfois, par des convulsions marquées.

L'administration intraveineuse de méthotrexate peut en outre entraîner une encéphalite aiguë et une encéphalopathie aiguë potentiellement mortelles.

Les cas d'effets secondaires neurologiques graves, qui allaient de la céphalée au coma en passant par la paralysie et le pseudo-accident vasculaire cérébral, ont surtout été signalés chez des enfants et des adolescents qui avaient reçu du méthotrexate en concomitance avec de la cytarabine administrée par voie intraveineuse.

### **Fonction rénale**

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations et cas particuliers**). Le traitement par le méthotrexate doit être instauré avec une extrême prudence et les doses administrées doivent être plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, car cette affection prolonge la période d'élimination du méthotrexate. En outre, le méthotrexate peut causer des lésions rénales susceptibles de mener à une insuffisance rénale aiguë. L'administration de doses élevées dans le traitement de l'ostéosarcome peut causer des lésions rénales entraînant une insuffisance aiguë de la fonction de cet organe.

La néphrotoxicité du médicament est due principalement à la précipitation du méthotrexate et de son métabolite 7-hydroxylé dans les tubules rénaux. Pour que l'administration du médicament soit sans danger, il faut surveiller la fonction rénale de près — en procédant notamment au dosage sérique du méthotrexate et de la créatinine —, puis hydrater le patient adéquatement et alcaliniser ses urines.

Des cas de néphrite ont été signalés lors de l'emploi du médicament chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant subi une anesthésie par protoxyde d'azote (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

### **Appareil respiratoire**

Signalée chez certains patients ayant reçu de faibles doses, la pneumopathie induite par le méthotrexate, qui comprend la pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique, constitue une lésion potentiellement dangereuse qui peut survenir à tout moment pendant le traitement. Cette lésion n'est pas toujours entièrement réversible et des décès ont été signalés. Des cas d'épanchement pleural, accompagné ou non de pneumonie interstitielle, ont aussi été signalés à différents moments pendant un traitement à faibles doses. L'apparition de symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou d'une pneumopathie non spécifique au cours d'un traitement par le méthotrexate peut être le signe d'une lésion potentiellement dangereuse nécessitant l'interruption du traitement et un examen approfondi. Bien que les signes cliniques de la pneumopathie induite par le méthotrexate soient variables, les patients qui en sont atteints présentent généralement de la fièvre, de la toux, de la dyspnée, une hypoxémie et une infiltration visible sur les radiographies; l'infection (dont la pneumonie) doit être exclue. Cette lésion peut survenir à n'importe quelle dose.

Des infections opportunistes potentiellement mortelles, en particulier la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent également se manifester. Par conséquent, la présence de symptômes pulmonaires doit faire songer à la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

On a signalé des cas d'hémorragie alvéolaire durant l'emploi de méthotrexate. Cette manifestation pourrait également être associée à la vascularite ou à d'autres affections concomitantes. Si l'on soupçonne une hémorragie alvéolaire, on doit effectuer des évaluations sans délai afin de confirmer le diagnostic.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Le méthotrexate est toxique pour l'embryon, provoque l'avortement et entraîne des anomalies fœtales chez l'être humain. Il entraîne également, a-t-on signalé, une altération de la fécondité, une oligospermie et des troubles menstruels, pendant le traitement et durant une courte période après l'interruption de celui-ci (voir **TOXICOLOGIE**). Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Méthotrexate sodique injectable, tant les hommes que les femmes (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Dermatologie**

Des réactions dermatologiques graves parfois mortelles, incluant l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative, la nécrose de la peau et l'érythème multiforme, ont été signalées chez des enfants et des adultes dans les jours ayant suivi l'administration de méthotrexate par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse. Ces réactions ont été observées après l'administration de méthotrexate en doses unique ou multiples, faibles, intermédiaires ou élevées chez des patients atteints de maladies néoplasiques, de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis. On a signalé le rétablissement des patients à l'arrêt du traitement.

Les lésions psoriasiques peuvent être aggravées par l'exposition concomitante aux rayons ultraviolets. L'emploi du méthotrexate peut *raviver* une dermatite postradique et un érythème solaire.

### **Populations et cas particuliers**

**Grossesse :** Méthotrexate sodique injectable est contre-indiqué chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes**) et ne devrait être employé dans le traitement de maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Des cas de baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain ont été signalés pendant le traitement et durant une courte période après l'arrêt 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.

Méthotrexate sodique injectable est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, tant et aussi longtemps que la grossesse n'a pas été exclue, et on devrait informer les patientes des risques graves que pourrait courir le fœtus si elles devenaient enceintes au cours du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit du méthotrexate. L'intervalle optimal entre l'interruption du traitement chez l'un ou l'autre des partenaires et le début de la grossesse n'a pas été clairement établi. Selon les sources, l'intervalle recommandé dans la documentation médicale

varie de 3 mois à 1 an. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Méthotrexate sodique injectable, tant les hommes que les femmes.

**Allaitement :** Méthotrexate sodique injectable est contre-indiqué chez la mère qui allaite en raison de la possibilité de réactions indésirables graves chez le nourrisson allaité.

**Enfants (< 18 ans) :** Sauf en ce qui a trait à la chimiothérapie anticancéreuse, l'innocuité et l'efficacité du méthotrexate n'ont pas été établies chez les enfants.

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.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été étudiée à fond chez les personnes âgées. Compte tenu de la diminution des fonctions hépatique et rénale chez les personnes âgées, et vu la diminution des réserves de folates chez ces patients, on doit envisager l'administration de doses relativement faibles de méthotrexate chez les patients de ce groupe d'âge. 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 sodique injectable est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations et cas particuliers**).

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

**Généralités :** Les patients traités par Méthotrexate sodique injectable 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 de la concentration sérique de méthotrexate peut considérablement réduire la toxicité et la mortalité parce qu'elle permet l'ajustement des doses de méthotrexate et la mise en œuvre de mesures de sauvetage appropriées. Comme ils ont tendance à présenter des taux élevés ou prolongés de méthotrexate, les patients auraient avantage à être soumis à une surveillance systématique des taux sanguins s'ils présentent une prédisposition aux troubles suivants : épanchement pleural, ascite, obstruction des voies gastro-intestinales, traitement antérieur par cisplatine, déshydratation, acidurie et insuffisance rénale. 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 le dosage 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 comporter un hémogramme comprenant la formule leucocytaire et la numération plaquettaire, la mesure des enzymes hépatiques, l'exploration fonctionnelle rénale et une radiographie thoracique. Il est également conseillé de surveiller le patient plus fréquemment lors de

l'administration de la dose initiale ou d'une modification de la posologie, ou encore lorsqu'il y a risque d'augmentation des concentrations sanguines de méthotrexate (p. ex. en période de déshydratation).

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

- **Fonction hématologique :** On recommande d'effectuer des analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Fonction hépatique :** Il n'est pas nécessaire d'effectuer systématiquement une biopsie du foie avant un traitement par Méthotrexate sodique injectable. On recommande cependant d'effectuer une exploration fonctionnelle hépatique avant le début du traitement et de mesurer les paramètres hépatiques tous les un à deux mois aux fins de surveillance. On n'a pas établi de lien entre l'obtention de résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique et la fibrose ou la cirrhose du foie. Des anomalies transitoires de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration du méthotrexate et, en général, elles ne justifient pas une modification du traitement. Par contre, l'obtention constante de résultats anormaux des tests hépatiques tout juste avant l'administration d'une dose du médicament peut être un signe de toxicité hépatique grave, de même qu'une diminution de l'albumine sérique. Le cas échéant, une évaluation s'impose.
- **Fonction rénale :** La fonction rénale doit être surveillée tous les un à deux mois.
- **Appareil respiratoire :** L'exploration fonctionnelle pulmonaire peut être utile si l'on soupçonne la présence d'une pneumopathie induite par le méthotrexate (p. ex. une pneumonie interstitielle) en particulier si l'on connaît les valeurs initiales.

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

En règle générale, la fréquence et la gravité des effets indésirables sont liées à la dose, à la fréquence d'administration et à la durée de l'exposition des organes cibles à de fortes concentrations sanguines de méthotrexate. Les réactions les plus graves sont présentées sous **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. Les effets secondaires les plus courants sont la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, les nausées et la gêne abdominale. Parmi les autres effets secondaires signalés fréquemment, on note des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des étourdissements et une résistance moindre aux infections.

L'ulcération de la muqueuse buccale constitue généralement le premier signe de toxicité.

### **Effets indésirables pour un organe donné**

Troubles sanguins et lymphatiques :

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

	d' éosinophilie.
Troubles cardiaques :	Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas).
Troubles oculaires :	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d' étiologie inconnue et diminution de l' acuité visuelle ou cécité transitoire.
Troubles gastro- intestinaux :	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, hématurie, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite.
Troubles généraux et réactions au point d' administration :	Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite.
Troubles hépatobiliaires :	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l' albuminémie, élévations des taux d' enzymes hépatiques et insuffisance hépatique.
Infections :	On a rapporté d' autres infections, dont la nocardiose, l' histoplasmosse, la cryptococcose, l' herpès disséminé et l' infection à cytomégalovirus, y compris la pneumonie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Diabète.
Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux :	Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose.
Néoplasmes bénins, malins ou non 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 sodique injectable 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 des seins :	Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie; stérilité, avortement, anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, fibrose pulmonaire, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , épanchement pleural. À l'occasion : dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, fibrose respiratoire, pharyngite, bronchopneumopathie chronique obstructive, alvéolite et hémorragie alvéolaire.
Troubles cutanés :	Érythème, prurit, photosensibilité, pétéchies, perte de cheveux, nécrose cutanée, dermatite exfoliatrice, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, zona, vasculite, urticaire, changements de pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), furonculose et télangiectasie. Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux.
Troubles vasculaires :	Hypotension et cas de thromboembolie (comprenant thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, thrombophlébite et embolie pulmonaire), vasculite.

**Effets indésirables signalés dans les cas de polyarthrite rhumatoïde :**

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

### **Effets indésirables dans les cas de psoriasis :**

La fréquence des effets indésirables signalés est très proche de celle des effets observés dans les cas de polyarthrite rhumatoïde. Dans de rares cas, on peut observer des érosions douloureuses de plaques psoriasiques.

### **Résultats anormaux des analyses hématologiques et biologiques**

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire.**

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

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

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

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Infections (y compris des cas de septicémie mortelle), pneumonie, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite herpétique, herpès disséminé, infection à cytomégalovirus (y compris la pneumonie à cytomégalovirus), réactivation d'une infection par le virus de l'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 mégalo-blastique, 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 des seins	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)**

On ne doit pas administrer d'AINS avant ou pendant un traitement par de fortes doses de méthotrexate. En effet, une hausse et une prolongation des concentrations sériques de méthotrexate ayant entraîné des décès dus à une toxicité hématologique (y compris une myélodépression et une anémie aplasique) et gastro-intestinale graves ont été signalées après l'administration concomitante d'AINS et de fortes doses de méthotrexate. On a observé, dans un modèle animal, que ces médicaments réduisent la sécrétion

tubulaire du méthotrexate et peuvent ainsi entraîner une augmentation de la toxicité du méthotrexate découlant de la hausse des taux plasmatiques de ce dernier.

L'administration concomitante d'AINS ou de salicylates avec des doses plus faibles de Méthotrexate sodique injectable doit s'accompagner de prudence. Dans le cas de l'utilisation de méthotrexate pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la possibilité d'augmentation de la toxicité avec l'emploi concomitant de salicylates ou d'autres AINS n'a pas été explorée à fond. Malgré les interactions potentielles, les études sur l'emploi du méthotrexate chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'emploi concomitant de doses constantes d'AINS, sans inconvénient apparent. Il faut cependant noter que les doses utilisées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (7,5 à 15 mg par semaine) sont un peu plus faibles que celles employées chez les patients psoriasiques et que l'administration de doses plus élevées pourrait entraîner 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 triamtérene et de méthotrexate.

### **Léflunomide**

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

### **Médicaments se liant dans une grande proportion aux protéines plasmatiques**

Le méthotrexate se lie partiellement à l'albumine sérique, aussi sa toxicité peut-elle augmenter en raison de déplacement causé par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, comme les sulfonamides, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides, et certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristinaamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

### **Culot globulaire**

La prudence est de mise lorsque des globules rouges concentrés (culot globulaire) et Méthotrexate sodique injectable sont administrés simultanément. On a observé une augmentation de la toxicité chez les patients ayant reçu une perfusion de méthotrexate sur 24 heures et des transfusions subséquentes,

probablement en raison des concentrations sériques élevées de méthotrexate pendant une période prolongée.

### **Probénécide**

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

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

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

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

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

### **Médicaments néphrotoxiques**

Dans le traitement de l'ostéosarcome, l'administration de fortes doses de méthotrexate en concomitance avec des médicaments potentiellement néphrotoxiques (p. ex. cisplatine) commande la prudence. Le cisplatine diminue la clairance du méthotrexate.

Bien qu'aucun document n'en fasse état, d'autres médicaments néphrotoxiques, comme les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine, pourraient théoriquement accroître la toxicité du méthotrexate en diminuant l'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 grave et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (à la suite de l'administration intrathécale du méthotrexate) et une néphrite (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**). En cas d'administration concomitante accidentelle, un traitement de sauvetage par la leucovorine peut atténuer ces effets.

## **Pénicillines et sulfamides**

Les pénicillines et les sulfamides peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate; des cas de toxicité hématologique et gastro-intestinale ont été observés par suite de l'administration de ces agents en association avec le méthotrexate. L'emploi concomitant de Méthotrexate sodique injectable et de pénicillines doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

## **Ciprofloxacine**

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

## **Antibiotiques oraux**

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

De rares cas de myéлоdépression ont été signalés chez des patients ayant reçu du méthotrexate en concomitance avec l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, lesquels étaient probablement dus à une diminution de la sécrétion tubulaire ou à un effet antifolate additif. L'usage concomitant de l'antiprotozoaire *pyriméthamine* peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'une synergie des effets antifolates.

## **Théophylline**

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline. Il faut donc surveiller les taux sanguins de théophylline en cas de traitement concomitant.

## **Mercaptopurine**

Le méthotrexate fait augmenter les concentrations plasmatiques de mercaptopurine. Par conséquent, un ajustement posologique peut être nécessaire en cas d'emploi concomitant de Méthotrexate sodique injectable et de mercaptopurine.

## **Vitamines**

Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou de ses dérivés peuvent atténuer la réponse au méthotrexate. Des études préliminaires menées chez l'animal et chez l'être humain ont montré que de petites quantités de leucovorine administrée par voie intraveineuse pénètrent dans le liquide céphalorachidien, principalement sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate et, chez l'humain, demeurent de 1 à 3 fois plus faibles que les concentrations habituelles de méthotrexate obtenues à la suite de l'administration intrathécale. Cependant, à fortes doses, la leucovorine peut réduire l'efficacité du méthotrexate administré par voie intrathécale.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'administration d'acide folique ou d'acide folinique peut réduire les effets toxiques du méthotrexate, tels que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie et la hausse des enzymes hépatiques.

Avant de prescrire la prise d'un supplément de folates, on conseille de vérifier les taux de vitamine B<sub>12</sub>, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, car l'administration de folates peut masquer les symptômes de carence en vitamine B<sub>12</sub>.

Les états de carence en folates peuvent accentuer la toxicité du méthotrexate.

### **Radiothérapie**

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

### **Hépatotoxines**

On n'a pas évalué si le risque d'hépatotoxicité est plus élevé lorsque le méthotrexate est administré en concomitance avec d'autres agents hépatotoxiques, mais des réactions hépatotoxiques ont été signalées dans de tels cas. Il faut donc surveiller de près les signes d'augmentation du risque d'hépatotoxicité chez les patients qui reçoivent et Méthotrexate sodique injectable, et un autre agent potentiellement hépatotoxique (p. ex. léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes).

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

L'administration de méthotrexate en concomitance avec de la cytarabine par voie intraveineuse peut augmenter le risque d'effets indésirables neurologiques graves, tels que la céphalée, la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie**).

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.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

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

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

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

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

#### Maladies néoplasiques

- Avant d'administrer un produit pour usage parentéral, il faut s'assurer, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, que le produit ne contient pas de particules et qu'il n'a pas changé de couleur.
- Méthotrexate sodique injectable peut être administré par voie intramusculaire, intraveineuse (en bolus), intra-artérielle, intrathécale ou intracérébroventriculaire (par un réservoir d'Ommaya installé dans le SNC).
- Le méthotrexate doit être administré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des néoplasies. Les posologies types dont fait état la documentation sur le traitement des tumeurs malignes sont présentées dans la section qui suit.

#### Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde

- Le patient devrait être informé de tous les risques possibles et demeurer sous la surveillance constante du médecin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- On doit continuellement adapter le schéma posologique en fonction des besoins du patient. On peut administrer une dose d'épreuve initiale avant d'utiliser le schéma posologique régulier afin de déceler toute sensibilité extrême donnant lieu à des effets indésirables (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La myélodépression culmine habituellement en 7 à 10 jours.
- Le médecin et le pharmacien doivent insister auprès du patient sur le fait que la dose recommandée est hebdomadaire dans les cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis et que, si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité mortelle.

#### Dose recommandée et ajustement posologique

**Cancer du sein :** Les doses initiales du protocole CMF sont de 100 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide par voie orale du premier au 14<sup>e</sup> jour, 40 mg/m<sup>2</sup> de méthotrexate par voie i.v. les premier et huitième jours, et 600 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile par voie i.v. les premier et huitième jours. La durée du cycle est de 28 jours (deux semaines de traitement, deux semaines sans traitement). Chez les patientes de plus de 60 ans, la posologie du méthotrexate est de 30 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v., les premier et huitième jours.

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

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

**Tableau I — Protocole CMV\***

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

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

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

‡ Pour chaque cycle, la dose de cisplatine doit être ajustée de la manière suivante : administrer 100 % de la dose si Clcr > 60 mL/min, 50 % si Clcr = 50 à 60 mL/min, 0 % si Clcr < 50 mL/min.

\*\*\* N'administrer aucun médicament si la Clcr, au huitième jour, est > 30 mL/min inférieure à ce qu'elle était le premier, si la Clcr est inférieure à 50 mL/min ou encore si la créatininémie est supérieure à 1,8 mg/dL.

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

**Tableau II — Protocole M-VAC\***

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

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

\*\* La dose de doxorubicine doit être réduite à 15 mg/m<sup>2</sup> chez les patients ayant subi une irradiation pelvienne préalable de plus de 2500 rad en 5 jours.

\*\*\* Ne pas administrer de dose si la numération leucocytaire est < 2500 cellules/mm<sup>3</sup>, si la numération plaquettaire est > 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> ou en présence de mucosite.

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

**Tableau III — Schéma posologique du méthotrexate\***

0,8 mg/kg IV tous les 4 jours
25 – 50 mg tous les 4 à 7 jours
60 mg/m <sup>2</sup> IV une fois par semaine ou 40 mg/m <sup>2</sup> IV deux fois par semaine
40 – 60 mg/m <sup>2</sup> IV une fois par semaine
80 mg/m <sup>2</sup> pendant 30 h aux 2 semaines, avec augmentation jusqu'au seuil de toxicité
40 mg/m <sup>2</sup> IV une fois par semaine
40 – 200 mg/m <sup>2</sup> IV les jours 1 et 4 de chaque semaine; leucovorine les jours 2 et 5
60 mg/m <sup>2</sup> IV une fois par semaine

\* D'après Devita et coll., *CANCER* 3<sup>e</sup> éd. p. 496.

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

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

**Choriocarcinome et autres maladies trophoblastiques similaires :** Le méthotrexate est administré par voie intramusculaire à raison de 15 à 30 mg par jour pendant une cure de 5 jours. De telles cures sont habituellement répétées de 3 à 5 fois au besoin, avec des intervalles d'une ou de plusieurs semaines entre les traitements, jusqu'à la disparition des symptômes de toxicité. L'efficacité du traitement est généralement évaluée par une analyse quantitative de la gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ -HCG) dans les urines de 24 heures, qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 h, habituellement après la troisième ou la quatrième cure; généralement, une disparition complète des lésions mesurables est observée au bout de 4 à 6 semaines. On recommande habituellement l'administration d'une ou de deux cures de méthotrexate après la normalisation de la  $\beta$ -HCG. Une évaluation clinique minutieuse est essentielle avant chaque cure. L'administration d'un traitement cyclique d'association comprenant du méthotrexate et un autre agent antitumoral s'est révélé utile.

Étant donné que la môle hydatiforme peut précéder le choriocarcinome, une chimiothérapie prophylactique par le méthotrexate a été recommandée.

Le chorioadénome destruens est considéré comme étant une forme envahissante de môle hydatiforme. Les doses de méthotrexate administrées dans ces états pathologiques sont semblables à celles recommandées pour le choriocarcinome.

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

Initialement, on employait le méthotrexate seul ou en association avec des stéroïdes pour induire une rémission dans les cas de leucémie aiguë lymphoblastique. Plus récemment, la corticothérapie, en association avec d'autres antileucémiques ou dans des traitements cycliques d'association comprenant du méthotrexate, a semblé produire une rémission rapide et efficace. Lorsqu'il a été employé pour induire la rémission, le méthotrexate, administré à raison de  $3,3 \text{ mg/m}^2$  en association avec  $60 \text{ mg/m}^2$  de prednisone, quotidiennement, a induit une rémission chez 50 % des patients traités, habituellement en moins de 4 à 6 semaines. Le méthotrexate, associé à d'autres agents, semble être le médicament de choix pour assurer le maintien des rémissions induites par la pharmacothérapie. Lorsque la rémission a été obtenue et qu'un traitement de soutien a apporté une amélioration clinique générale, le traitement d'entretien est amorcé de la manière suivante : on administre le méthotrexate 2 fois par semaine par voie intramusculaire, pour une dose hebdomadaire totale de  $30 \text{ mg/m}^2$ . On l'a également administré à raison de  $2,5 \text{ mg/kg}$  par voie intraveineuse tous les 14 jours. En cas de rechute, on peut induire la rémission de nouveau en reprenant le schéma d'induction initial.

Diverses combinaisons chimiothérapeutiques ont été employées tant pour induire la rémission que pour la maintenir dans les cas de leucémie aiguë lymphoblastique.

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

Pour l'administration intrathécale, on doit préparer une solution à  $1 \text{ mg/mL}$  en diluant du méthotrexate sans agent de conservation dans un solvant approprié, également sans agent de conservation, par exemple du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP.

Le volume de liquide céphalorachidien dépend de l'âge et non de la surface corporelle. À la naissance, ce volume équivaut à 40 % du volume observé chez l'adulte, et plusieurs années devront s'écouler avant qu'il atteigne sa valeur définitive.

On a signalé que, chez l'enfant, l'administration du méthotrexate par voie intrathécale, à une dose de  $12 \text{ mg/m}^2$  (maximum de  $15 \text{ mg}$ ) entraîne des concentrations faibles dans le liquide céphalorachidien et une efficacité réduite, tandis que chez l'adulte, le médicament atteint des concentrations élevées et s'avère neurotoxique.

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

Âge (années)	Dose (mg)
< 1	6
1	8
2	10
$\geq 3$	12

Dans une étude menée chez des patients de moins de 40 ans, ce schéma posologique a semblé entraîner des concentrations de méthotrexate plus constantes dans le liquide céphalorachidien et une neurotoxicité

moins importante. Dans une autre étude, menée chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), on a comparé les effets de ce schéma avec ceux d'une dose de  $12 \text{ mg/m}^2$  (maximum de 15 mg) et on a observé une diminution importante du taux de rechute au niveau du SNC dans le groupe dont la dose avait été établie en fonction de l'âge.

Étant donné que le volume de liquide céphalorachidien et son renouvellement peuvent diminuer avec l'âge, une réduction de la dose peut être indiquée chez les patients âgés.

Dans le traitement de la leucémie méningée, le méthotrexate intrathécal peut être administré à intervalles de 2 à 5 jours. Par contre, si l'intervalle est inférieur à une semaine, la toxicité subaiguë peut être plus élevée. Le méthotrexate est administré jusqu'à ce que la cytologie du liquide céphalorachidien soit redevenue normale. À ce moment-là, il est conseillé d'administrer une dose additionnelle. Pour la prophylaxie de la leucémie méningée, le schéma posologique est le même que dans le cas du traitement, sauf en ce qui concerne l'intervalle entre les doses. À ce sujet, on recommande au médecin de consulter la documentation médicale.

Des effets secondaires indésirables, surtout d'ordre neurologique, peuvent survenir au moment de l'injection intrathécale. L'administration de fortes doses peut provoquer des convulsions. L'administration intrathécale entraîne des concentrations importantes de méthotrexate dans la circulation générale, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques polysystémiques. Par conséquent, il faut ajuster ou réduire la posologie du méthotrexate administré par voie générale pour le traitement de la leucémie, ou encore mettre fin à ce traitement systémique. Il est possible que l'atteinte leucémique focale du système nerveux central ne réponde pas à une chimiothérapie par voie intrathécale, auquel cas il est préférable de recourir à la radiothérapie.

**Carcinomatose leptoméningée :** L'administration intrathécale de méthotrexate, seul ou en association avec d'autres agents, constitue le traitement le plus courant de la carcinomatose leptoméningée.

La méthode optimale consiste à administrer le méthotrexate par un réservoir d'Ommaya; habituellement, on commence par une dose de  $10 \text{ mg/m}^2$  deux fois par semaine, jusqu'à ce que la cytologie du liquide céphalorachidien devienne négative. On diminue graduellement le traitement, pour passer d'abord à une dose hebdomadaire et, par la suite, à une seule dose aux deux mois.

**Ostéosarcome :** Pour être efficace, la chimiothérapie d'appoint nécessite l'administration de plusieurs agents cytotoxiques. En plus du méthotrexate à fortes doses avec de la leucovorine comme antidote électif, d'autres agents peuvent être utilisés tels la doxorubicine, le cisplatine et l'association bléomycine, cyclophosphamide et dactinomycine (BCD), aux doses et schémas posologiques présentés dans le tableau ci-dessous. La dose d'attaque d'un traitement par le méthotrexate à dose élevée est de  $12 \text{ g/m}^2$ . Si cette dose ne suffit pas à produire une concentration sérique maximale de méthotrexate de  $1000 \mu\text{mol/L}$  ( $10^{-3} \text{ mol/L}$ ) à la fin de la perfusion de méthotrexate, on peut porter la dose à  $15 \text{ g/m}^2$  lors des traitements suivants. Si le patient vomit ou ne tolère pas le médicament administré par voie orale, on lui administre de la leucovorine par voie intraveineuse ou intramusculaire, à la même dose et au même schéma posologique.

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

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

\*\* Voir le dépliant de conditionnement de chaque produit pour connaître les renseignements thérapeutiques complets. Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire en raison de la toxicité induite par le médicament.

L'administration de ces doses élevées de méthotrexate requiert qu'on observe les directives de sécurité suivantes rigoureusement.

### ***LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT LE TRAITEMENT PAR LE MÉTHOTREXATE AVEC LA LEUCOVORINE COMME ANTIDOTE ÉLECTIF***

1. L'administration de Méthotrexate sodique injectable doit être retardée jusqu'à rétablissement si :
  - la numération leucocytaire est inférieure à 1500/μL;
  - la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 200/μL;
  - la numération plaquettaire est inférieure à 75 000/μL;
  - le taux de bilirubine sérique est supérieur à 1,2 mg/dL;
  - la SGPT est supérieure à 450 U ;
  - une mucosite est présente, jusqu'aux signes de guérison;
  - un épanchement pleural persistant est présent; celui-ci doit être drainé complètement avant la perfusion.
2. On doit s'assurer que la fonction rénale est adéquate.
  - a. Avant le début du traitement, la créatinine sérique doit être normale et la clairance de la créatinine doit être supérieure à 60 mL/min.
  - b. La créatinine sérique doit être mesurée avant chaque nouvelle dose. Si elle a augmenté de 50 % ou plus par rapport à une valeur obtenue antérieurement, on doit établir la clairance de la créatinine et s'assurer que celle-ci est supérieure à 60 mL/min (même si la créatinine sérique se situe toujours dans la gamme des valeurs normales).

3. Les patients doivent être hydratés adéquatement et leurs urines doivent être alcalinisées au moyen de bicarbonate de sodium.
  - a. Administrer 1000 mL/m<sup>2</sup> de liquide par voie intraveineuse pendant 6 heures, avant le début de la perfusion de Méthotrexate sodique injectable. Continuer à hydrater le patient à raison de 125 mL/m<sup>2</sup>/h (3 L/m<sup>2</sup>/jour) pendant la perfusion de Méthotrexate sodique injectable et pendant les deux jours suivants.
  - b. Alcaliniser les urines afin de maintenir le pH au-dessus de 7 pendant la perfusion du Méthotrexate sodique injectable et le traitement par la leucovorine calcique. Pour ce faire, administrer du bicarbonate de sodium par voie orale ou par l'intermédiaire d'une solution intraveineuse séparée dans laquelle cet agent alcalinisant aura été ajouté.
4. Vingt-quatre heures après le début de la perfusion de Méthotrexate sodique injectable, mesurer de nouveau les taux sériques de créatinine et de méthotrexate une fois par jour au moins, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate atteigne une valeur inférieure à  $5 \times 10^{-8}$  mol/L (0,05 µM).
5. Le tableau ci-dessous sert de guide pour la posologie de la leucovorine calcique en fonction des concentrations sériques de méthotrexate (voir le tableau ci-après).

Les patients chez qui l'élimination précoce du méthotrexate est retardée risquent d'être atteints d'une insuffisance rénale oligurique irréversible. En plus d'un traitement approprié par la leucovorine, ces patients ont besoin d'être hydratés en permanence, et leurs urines doivent être alcalinisées. On doit en outre surveiller de près leur bilan hydroélectrolytique, jusqu'à ce que la concentration sérique du méthotrexate ait baissé sous les 0,05 µM et que l'insuffisance rénale soit résolue. Au besoin, une hémodialyse intermittente aiguë, effectuée avec un dialyseur à débit élevé, pourrait aussi s'avérer bénéfique chez ces patients.

6. Des anomalies de l'élimination du méthotrexate ou de la fonction rénale, importantes mais moins graves que celles décrites dans le tableau suivant, seront observées à la suite de l'administration du médicament chez certains patients. Ces anomalies peuvent ou non être associées à une toxicité clinique importante. Si tel est le cas, on doit poursuivre l'administration de leucovorine, à titre d'antidote électif, pendant 24 heures additionnelles (au total, 14 doses en 84 heures) lors des doses ultérieures. La possibilité que le patient prenne d'autres médicaments qui interagissent avec Méthotrexate sodique injectable (p. ex. des médicaments qui perturbent la liaison du méthotrexate à l'albumine sérique ou son élimination) doit toujours être envisagée en cas de résultats anormaux des épreuves de laboratoire ou de signes de toxicité clinique.

**SCHÉMAS D'ADMINISTRATION DE LA LEUCOVORINE COMME ANTIDOTE ÉLECTIF  
APRÈS UN TRAITEMENT PAR DES DOSES ÉLEVÉES DE MÉTHOTREXATE**

<b>Situation clinique</b>	<b>Résultats des épreuves de laboratoire</b>	<b>Posologie de la leucovorine et durée du traitement</b>
Élimination normale du méthotrexate	Taux de méthotrexate sérique d'environ 10 µM 24 h après l'administration, de 1 µM après 48 h et de moins de 0,2 µM après 72 h.	Administer 15 mg p.o., i.m. ou i.v. toutes les 6 h pendant 60 h (10 doses à partir de la 24 <sup>e</sup> heure après le début de la perfusion du méthotrexate).
Élimination tardive retardée	Taux de méthotrexate sérique demeurant au-dessus de 0,2 µM après 72 h, et > 0,05 µM 96 h après le traitement.	Continuer à administrer une dose de 15 mg p.o., i.m. ou i.v. toutes les 6 h jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 0,05 µM.
Élimination précoce retardée et/ou signes de lésion rénale aiguë	Taux de méthotrexate sérique de 50 µM ou plus après 24 h, ou de 5 µM ou plus 48 h après l'administration; ou : élévation de 100 % ou plus du taux de créatinine sérique 24 h après l'administration du méthotrexate (p. ex. créatininémie passant de 0,5 mg/dL à 1 mg/dL ou plus).	Administer 150 mg i.v. toutes les 3 h, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 1 µM ; puis 15 mg i.v. toutes les 3 h, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 0,05 µM.

### **Psoriasis**

Schéma posologique recommandé au début du traitement :

- Administration hebdomadaire par voie intraveineuse ou intramusculaire : Administrer une dose unique de 10 à 25 mg par semaine jusqu'à obtention d'une réponse adéquate.

La posologie peut être ajustée graduellement afin d'obtenir une réponse clinique optimale, mais en général, on ne doit pas administrer plus de 25 mg par semaine.

Une fois la réponse clinique optimale obtenue, réduire le schéma posologique de manière à administrer la plus faible dose efficace et à allonger la période de repos le plus possible.

### **Polyarthrite rhumatoïde**

Schéma posologique recommandé au début du traitement :

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 débute généralement en moins de 3 à 6 semaines et l'état du patient peut continuer à s'améliorer pendant encore 12 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 se maintient au moins 2 ans avec la poursuite du traitement.

### Populations et cas particuliers

**Insuffisance rénale :** Le méthotrexate est excrété dans une grande mesure par les reins; par conséquent, le professionnel de la santé devra peut-être ajuster la dose pour éviter l'accumulation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale. 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 sodique injectable est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Clairance de la créatinine (mL/min)	Pourcentage de la dose normale à administrer
> 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 et cas particuliers, 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 4** présente les doses réduites recommandées en cas d'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancer.

### Dose oubliée

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

### Administration

#### **Dilution :**

On peut diluer Méthotrexate sodique injectable dans n'importe laquelle des solutions pour perfusion IV indiquées ci-dessous, afin d'obtenir une concentration de 0,4 à 2 mg/mL. Les solutions diluées doivent être employées dans les 24 heures suivantes si elles sont conservées à la température ambiante. Après cette période, on doit jeter toute portion inutilisée, afin d'éviter le risque de contamination microbienne.

## **Solutions :**

Chlorure de sodium injectable à 0,9 %

Dextrose injectable à 5 %

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

Solution de Ringer injectable

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

En raison du risque de prolifération microbienne, on doit se servir de la solution immédiatement si elle a été préparée avec un solvant exempt d'agent de conservation. On conseille de protéger les solutions diluées de la lumière.

Étant donné qu'il existe un grand nombre de marques, on ne dispose pas de données sur la stabilité du méthotrexate dans des seringues ou des sacs en plastique.

En raison du risque de prolifération microbienne, les produits inutilisés ne contenant pas d'agent de conservation doivent être jetés.

## **Fioles grand format pour pharmacies**

Les fioles grand format pour pharmacies contiennent 25 mg/mL de méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique) dans 20 mL, 40 mL ou 100 mL de solution isotonique stérile **exempt d'agent de conservation** (voir **Composition**).

Les fioles grand format pour pharmacies sont réservées à l'usage des hôpitaux qui ont un programme reconnu d'additifs aux solutés intraveineux. On recommande de ne sortir la fiole de Méthotrexate sodique injectable de son emballage qu'au moment même où elle doit être utilisée et de vérifier si elle a été endommagée ou si elle fuit. Toute fiole qui présente des signes de bris ou de fuite doit être incinérée à même son emballage.

Les fioles grand format pour pharmacies sont réservées à l'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE SEULEMENT, à des fins de préparations multiples par ponction unique (voir **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**).

Le contenu des fioles grand format pour pharmacies doit être utilisé dans les 8 heures. Toute portion inutilisée doit être jetée. Si elles sont conservées à la température ambiante, les solutions diluées préparées à partir des fioles grand format pour pharmacies doivent être utilisées dans les 24 heures qui suivent la ponction initiale.

Les fioles grand format pour pharmacies ne contiennent aucun agent de conservation, aussi doit-on les manipuler avec soin, afin de réduire le risque de contamination microbienne accidentelle en milieu hospitalier.

## **Incompatibilités**

On ne doit pas mélanger d'autres médicaments avec le méthotrexate dans la même fiole de perfusion.

Le méthotrexate, a-t-on signalé, est incompatible avec la cytarabine, le fluorouracile et le phosphate sodique de prednisolone; son incompatibilité avec le fluorouracile a cependant 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 constaté qu'un mélange de méthotrexate, de cytarabine et de succinate sodique d'hydrocortisone dans divers liquides pour perfusion demeure visuellement compatible pendant au moins 8 heures à 25 °C, mais des mélanges ont également été conservés pendant plusieurs jours sans qu'aucun précipité ne se forme. De façon générale, il faut s'assurer de la compatibilité de tout autre médicament mélangé avec Méthotrexate sodique injectable avant d'administrer la solution au patient.

Étant donné que Méthotrexate sodique injectable est peu soluble en milieu acide et qu'un précipité pourrait se former, il faut éviter que le médicament entre en contact avec des solutions acides (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour connaître les incompatibilités cliniques).

## **SURDOSAGE**

Des cas de surdosage par le méthotrexate sont survenus avec l'administration par voie intrathécale, bien que des cas de surdosage aient aussi été signalés lors de l'administration par voie intraveineuse et intramusculaire.

Réduire la posologie ou interrompre le traitement dès le premier signe d'ulcération ou de saignement, de diarrhée ou de dépression marquée du système hématopoïétique. La leucovorine est indiquée pour diminuer la toxicité et pour neutraliser les effets d'un surdosage de méthotrexate. L'administration de la leucovorine doit commencer le plus tôt possible, car plus il s'écoule de temps entre l'administration du méthotrexate et le début de l'administration de la leucovorine, plus l'efficacité de la leucovorine comme antidote aux effets toxiques diminue. La surveillance des concentrations sériques de méthotrexate est essentielle pour déterminer la dose optimale de leucovorine et la durée idéale du traitement.

En cas de surdosage massif, l'hydratation du patient et l'alcalinisation de ses urines peuvent s'avérer nécessaires pour empêcher la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. En général, ni l'hémodialyse ordinaire ni la dialyse péritonéale n'améliorent l'élimination du méthotrexate, mais des comptes rendus indiquent que le méthotrexate peut être éliminé efficacement de l'organisme par hémodialyse intermittente de courte durée avec un dialyseur à haut débit.

Des rapports de cas ont été publiés qui traitent de l'administration intraveineuse de carboxypeptidase G2 pour accélérer l'élimination du méthotrexate en cas de surdosage.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région sans tarder.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le méthotrexate est un antagoniste des folates.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase, l'enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique. En effet, pour que la biosynthèse des nucléotides puriques et du thymidylate puisse avoir lieu, les réserves intracellulaires de dérivés monocarbonés du tétrahydrofolate doivent être maintenues, ce qui nécessite la régénération du tétrahydrofolate par une réaction catalysée par la dihydrofolate-réductase. L'inhibition de la dihydrofolate-réductase par les antagonistes des folates (méthotrexate) entraîne une carence intracellulaire des réserves de thymidylate et de purines, ce qui mène à une baisse de la synthèse des acides nucléiques. Ainsi le méthotrexate entrave-t-il la synthèse et la réparation de l'ADN, de même que la réplication cellulaire.

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

La cytotoxicité du méthotrexate est due à trois actions importantes : l'inhibition de la dihydrofolate-réductase, l'inhibition de la thymidylate synthétase et la perturbation du transport des folates réduits. Comme la dihydrofolate-réductase possède une affinité beaucoup plus grande pour le méthotrexate que pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique, l'administration concomitante de doses massives d'acide folique ne réduit pas les effets du méthotrexate. Par contre, la leucovorine calcique — un dérivé de l'acide tétrahydrofolique — peut inhiber les effets du méthotrexate si elle est administrée peu après l'agent antinéoplasique. L'administration de doses élevées de méthotrexate, suivie par l'administration de leucovorine comme antidote électif, est une composante du traitement des patients souffrant d'ostéosarcome non métastatique.

À l'origine, l'idée d'administrer des doses élevées de méthotrexate reposait sur le concept de sauvetage sélectif des tissus normaux par la leucovorine. Mais des observations récentes laissent désormais croire que l'administration de doses élevées de méthotrexate peut également permettre de compenser la résistance au méthotrexate causée par une diminution du transport actif, par une réduction de l'affinité de la dihydrofolate-réductase pour le méthotrexate, par une surproduction de la dihydrofolate-réductase découlant d'une amplification du gène codant cette enzyme ou encore par une réduction de la production de polyglutamates. Le mode d'action réel du méthotrexate demeure inconnu.

Le méthotrexate exerce une action immunosuppressive qui pourrait être le résultat de l'inhibition de la multiplication des lymphocytes. Les mécanismes d'action de ce médicament dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas encore élucidés, mais on a avancé l'hypothèse qu'il pourrait exercer des effets immunosuppresseurs et/ou anti-inflammatoires.

Dans le psoriasis, la vitesse de production des cellules épithéliales du tissu cutané est nettement supérieure à celle observée dans la peau normale, différence qui constitue le fondement sur lequel s'appuie l'emploi du méthotrexate pour ralentir l'évolution du psoriasis.

## **Pharmacocinétique**

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

**Distribution :** Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, et les concentrations les plus élevées sont observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines. Le volume de distribution initial observé après l'administration intraveineuse est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel). L'administration parentérale de méthotrexate n'entraîne pas l'apparition de concentrations thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien.

**Métabolisme :** À faible dose, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme important; après un traitement à doses élevées, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et un métabolisme intracellulaire qui le transforment en polyglutamates, lesquels peuvent être reconvertis en méthotrexate par certaines hydrolases.

Ces polyglutamates agissent comme inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et de la thymidylate synthétase. De petites quantités de ces polyglutamates peuvent demeurer dans les tissus pendant une période prolongée. La rétention de ces métabolites actifs varie selon les cellules, les tissus et les tumeurs, et il en va de même pour la prolongation de leurs effets. Aux doses habituellement prescrites, une petite quantité du médicament peut être transformée en 7-hydroxyméthotrexate, métabolite dont la solubilité aqueuse est de 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère.

**Excrétion :** L'excrétion rénale, qui dépend de la dose et de la voie d'administration, est la principale voie d'élimination. La clairance totale est d'en moyenne 12 L/h, avec une variation interindividuelle considérable. Lorsque le sujet ne reçoit qu'une dose par jour, le rein en excrète environ 80 % à 90 % en 24 heures. Par contre, l'administration quotidienne de doses répétées donne lieu à des concentrations sériques plus constantes et à une certaine rétention du méthotrexate au cours de chaque période de 24 heures ; en outre, ce mode d'administration peut produire une accumulation tissulaire du médicament. Les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité du médicament pendant une période prolongée, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Une rétention du méthotrexate s'observe en présence d'insuffisance rénale, aussi les concentrations sérique et tissulaires du médicament peuvent-elles augmenter rapidement dans ces conditions. L'administration parentérale de méthotrexate n'entraîne pas l'apparition de concentrations thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien, mais au besoin, de fortes concentrations peuvent être atteintes par l'administration intrathécale.

On a signalé une demi-vie terminale d'environ 3 à 10 heures chez les patients traités en raison de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et chez ceux ayant reçu un traitement antinéoplasique à faibles doses (moins de 30 mg/m<sup>2</sup>). Chez les patients qui reçoivent de fortes doses, la demi-vie terminale du méthotrexate est de 8 à 15 heures.

Les taux de clairance du méthotrexate varient grandement et diminuent généralement avec l'augmentation des doses.

## **Populations et cas particuliers**

**Allaitement :** Le méthotrexate a été décelé dans le lait maternel, aussi son administration est-elle contre-indiquée durant la grossesse. Le rapport des concentrations dans le lait maternel aux concentrations dans le sang le plus élevé jamais atteint a été 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/m<sup>2</sup>), on a observé que la demi-vie d'élimination terminale variait de 0,7 à 5,8 heures.

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

**Insuffisance rénale :** Comme l'excrétion rénale du méthotrexate constitue la principale voie d'élimination – 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 professionnel de la santé devra peut-être ajuster la dose pour éviter l'accumulation de ce médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

**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**

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

Conserver les solutions entre 15 °C et ≤ 25 °C. Protéger de la lumière. Utiliser extemporanément et jeter toute portion inutilisée.

On recommande de ne sortir les fioles de leur emballage qu'au moment de leur emploi. Avant de l'utiliser, vérifier si la fiole de méthotrexate sodique injectable est endommagée ou présente des signes de fuite. Si tel est le cas, la fiole ne doit pas être utilisée. Toute fiole qui présente des signes de bris ou de fuite doit être incinérée à même son emballage.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

**Généralités :** Les personnes qui travaillent dans un lieu où l'on utilise des médicaments anticancéreux ou qui se trouvent en présence de tels agents peuvent y être exposées par voie aérienne ou par contact avec des objets contaminés.

**Manipulation et élimination :** Le respect des bonnes pratiques médicales indiquées ci-dessous permettra de réduire l'exposition des personnes appelées à manipuler fréquemment ce médicament.

**Manipulation :**

1. Le méthotrexate ne possède pas de propriétés vésicantes et n'entraîne pas de toxicité aiguë au contact topique de la peau ou des muqueuses. Toutefois, les personnes qui manipulent des agents cytotoxiques doivent éviter le contact avec la peau et éviter de respirer les particules en suspension dans l'air.
2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit se faire dans une hotte à flux laminaire vertical (Enceinte de sécurité de classe II pour produits biologiques).
3. On recommande aux personnes qui préparent le méthotrexate de porter des gants en chlorure de polyvinyle, des lunettes de protection, un sarrau et un masque jetables pendant la dilution.
4. Des éprouves sanguines doivent être faites deux fois l'an chez les personnes qui préparent et manipulent régulièrement des agents antinéoplasiques.

**Élimination :**

1. Employer des gants en chlorure de polyvinyle ainsi qu'un sarrau et un masque jetables pour éviter l'exposition cutanée et l'inhalation des particules aéroportées.
2. Tout le matériel (aiguilles, seringues, fioles, etc.) devant être jeté et ayant été en contact avec Méthotrexate sodique injectable doit être scellé séparément dans des sacs en plastique avec une étiquette mentionnant que le contenu est dangereux. Ce matériel doit être incinéré à 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont trop serrés.
3. Si l'incinération est impraticable, rincer à l'eau du robinet les aiguilles, les seringues, les tubes et les autres instruments devant être jetés et ayant été en contact avec le méthotrexate.

Rincer les fioles avec une quantité appropriée d'eau en utilisant une seringue hypodermique. Prélever la solution de rinçage et la jeter à l'évier en faisant couler l'eau. Jeter le matériel ainsi rincé et les fioles dans un contenant sûr.

**Nettoyage :**

Les instruments réutilisables qui sont entrés en contact avec Méthotrexate sodique injectable peuvent être rincés à l'eau, puis lavés abondamment à l'eau et au savon.

**Éclaboussures/contamination :**

Porter des gants, un masque et un sarrau. Placer les instruments qui ont été éclaboussés dans un contenant approprié (p. ex. une boîte pour le verre brisé) et introduire le tout dans un sac de polyéthylène. Nettoyer ce qui reste de produit à l'aide d'une gaze ou d'une serviette. Laver la surface contaminée à l'eau, essuyer avec une gaze ou une serviette et sceller le tout dans un sac. Enfermer ce sac dans un autre sac et identifier le contenu comme étant des déchets dangereux. Incinérer ou détruire par d'autres méthodes approuvées pour la destruction des matières dangereuses. Les personnes qui se sont occupées de nettoyer les surfaces contaminées doivent se laver à l'eau et au savon après l'opération.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Méthotrexate sodique injectable est offert en solution de 25 mg/mL dans des fioles de verre clair de 2 mL, 20 mL et 40 mL. C'est une solution stérile sans agent de conservation pouvant être administrée par voie intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, intraventriculaire ou intrathécale (au moyen d'un réservoir d'Ommaya).

### **Composition**

Un millilitre de solution sans agent de conservation contient 25 mg de méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique) ainsi que l'ingrédient non médicinal suivant : 4,9 mg de chlorure de sodium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

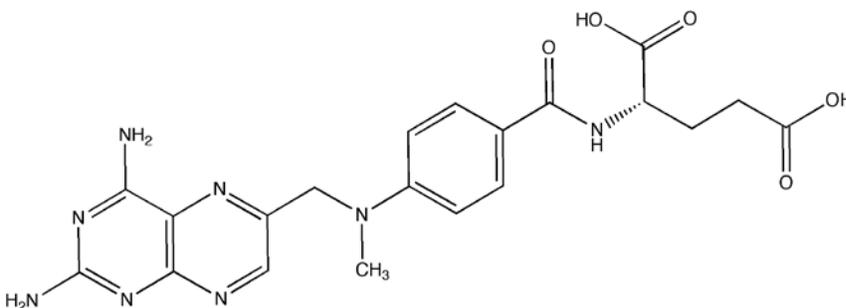
#### Substance médicamenteuse

Dénomination courante : méthotrexate sodique

Dénomination systématique : acide 4-amino-*N*<sup>10</sup>-méthylptéroylglutamique ou acide 4-amino-10-méthylfolique

Formule et masse moléculaires : C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>; 454,46 g/mol

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

Description :

Le méthotrexate sodique est une poudre cristalline de couleur jaune à orange-brun presque insoluble dans l'eau et dans l'alcool, mais entièrement soluble dans les solutions alcalines diluées (hydroxydes et carbonates). La solution pour usage parentéral est préparée à partir du sel sodique, mais sa puissance est toujours exprimée d'après la forme acide.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique chez l'être humain

#### **Absorption**

L'absorption du méthotrexate administré par injection parentérale est généralement complète. L'injection intramusculaire donne lieu à des concentrations maximales au bout de 30 à 60 minutes.

#### **Distribution**

Le volume de distribution initial du méthotrexate, après administration intraveineuse, est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et, à l'état d'équilibre, il est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel). Le transport intracellulaire du méthotrexate et des folates réduits étant assuré par le même transporteur actif, le méthotrexate dispute aux folates ce processus de pénétration. Par contre, lorsque les concentrations sériques sont supérieures à 100  $\mu\text{M}$ , la diffusion passive devient le processus prépondérant par lequel des concentrations intracellulaires efficaces peuvent être obtenues. Dans le sérum, le méthotrexate est lié à environ 50 % aux protéines. Les études menées en laboratoire montrent que le méthotrexate peut être déplacé de l'albumine plasmatique par plusieurs agents, entre autres par les sulfamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate ne pénètre pas la barrière hémato-encéphalique en quantités thérapeutiques par suite de l'administration parentérale. Toutefois, des concentrations élevées dans le liquide céphalorachidien peuvent être obtenues par administration intrathécale.

Après administration du méthotrexate par voie orale chez le chien, les concentrations dans le liquide synovial étaient plus élevées dans les articulations enflammées que dans celles qui ne l'étaient pas. Bien que les salicylates n'aient pas perturbé la pénétration intra-articulaire du méthotrexate, l'administration préalable de prednisone l'a réduite à un niveau tel, que la concentration intra-artérielle était alors la même dans les articulations enflammées et dans les articulations normales.

#### **Métabolisme**

Après son absorption, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et un métabolisme intracellulaire qui le transforment en polyglutamates, lesquels peuvent être reconvertis en méthotrexate par certaines hydrolases. Ces polyglutamates agissent comme inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et de la thymidylate synthétase. De petites quantités de ces polyglutamates peuvent demeurer dans les tissus pendant une période prolongée. La rétention de ces métabolites actifs varie selon les cellules, les tissus et les tumeurs, et il en va de même pour la prolongation de leurs effets. Aux doses habituellement prescrites, une petite quantité du médicament peut être transformée en 7-hydroxyméthotrexate, métabolite dont la solubilité aqueuse est de 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. L'accumulation de ce métabolite peut devenir importante aux doses élevées utilisées dans le traitement du sarcome ostéogène.

#### **Demi-vie**

La demi-vie terminale du méthotrexate est d'environ trois à dix heures chez les patients atteints de psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que chez ceux qui le reçoivent à faibles doses

(< 30 mg/m<sup>2</sup>) comme traitement antinéoplasique. Dans le cas des patients qui reçoivent de fortes doses, la demi-vie terminale est de huit à quinze heures.

### **Excrétion**

L'excrétion rénale, qui dépend de la dose et de la voie d'administration, est la principale voie d'élimination. Après administration par voie IV, environ 80 % à 90 % de la dose est excrétée telle quelle dans les urines en 24 heures. L'excrétion biliaire, qui est limitée, représente environ 10 % ou moins de la dose. D'aucuns ont émis l'hypothèse que le méthotrexate subit un cycle entéro-hépatique.

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire a été observée chez des patients atteints de psoriasis ayant reçu des doses se situant entre 7,5 et 30 mg, phénomène attribuable à une saturation de la réabsorption tubulaire. L'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation marquée des concentrations sériques de méthotrexate, tout comme l'administration concomitante de médicaments faiblement acides subissant également une sécrétion tubulaire. On a signalé une excellente corrélation entre la clairance du méthotrexate et la clairance endogène de la créatinine.

Les taux de clairance du méthotrexate varient grandement et diminuent généralement avec l'augmentation des doses. Le retard dans la clairance de ce médicament a été reconnu comme l'une des causes majeures de la toxicité du méthotrexate. En effet, on a postulé que la toxicité du méthotrexate pour les tissus sains dépend davantage de la durée de l'exposition au médicament que de la concentration de pointe obtenue. Lorsqu'une altération de la fonction rénale, l'épanchement dans un troisième espace ou un autre facteur retarde l'élimination du méthotrexate, les concentrations sériques peuvent demeurer élevées pendant de longues périodes.

L'administration de leucovorine calcique durant la phase terminale de l'élimination du méthotrexate hors du plasma réduit la toxicité potentielle causée par l'administration de fortes doses ou par un retard d'élimination. Une surveillance pharmacocinétique des concentrations sériques de méthotrexate peut non seulement aider à identifier les patients chez qui le risque d'intoxication est élevé, mais aussi à ajuster correctement la dose de leucovorine.

### **TOXICOLOGIE**

En ce qui concerne la toxicité aiguë du méthotrexate chez la souris, la DL<sub>50</sub> intraveineuse est de 65 à 70 mg/kg. La dose de 50 mg/kg s'est révélée mortelle chez le chien. Après une seule dose, les principales cibles du méthotrexate étaient le système hématolymphopoïétique et le tube digestif.

En ce qui concerne la toxicité aiguë du méthotrexate chez le rat, la DL<sub>50</sub> orale est de 180 mg/kg et la DL<sub>50</sub> sous-cutanée, 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.

Aucun effet carcinogène n'a été observé, ou si peu, lors d'une étude de 22 mois menée chez des rats ayant reçu, toutes les deux semaines, des doses de méthotrexate de 0,1, 0,2 ou 0,4 mg/kg/jour pendant

5 jours par semaine, d'où il a été conclu que le médicament est, selon toute apparence, remarquablement dépourvu d'effet toxique lorsque des doses par ailleurs létales sont administrées selon un schéma posologique intermittent comportant une période de récupération de 9 jours. Par exemple, si elle se poursuit jusqu'à deux semaines durant, l'administration quotidienne de doses orales de 0,4 mg/kg est létale chez le chien et le rat. Par contre, lorsque le médicament, administré à raison de 5 jours par semaine, n'a été utilisé qu'une semaine sur deux, l'administration de doses quotidiennes de 0,5 mg/kg pendant 3 mois chez le chien et de 0,4 mg/kg pendant 10 mois chez le rat s'est révélée essentiellement non toxique.

En clinique, le méthotrexate est souvent utilisé en doses presque toxiques susceptibles de causer une grave diminution des éléments cellulaires du sang, raison pour laquelle on recommande de surveiller constamment le patient. Les signes d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales constituent des indices de toxicité, tout comme le saignement de la bouche, l'alopecie et la dépression médullaire, surtout celle de la lignée leucocytaire. En général, la toxicité du médicament est en proportion directe avec la dose et la durée de l'exposition.

La toxicité du méthotrexate pour la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal ne dépend pas tant de la dose que de la durée de l'exposition de ces organes au médicament et de sa concentration extracellulaire (plasmatique). Pour la moelle osseuse et le tractus gastro-intestinal, la période d'exposition critique a été évaluée à environ 42 heures, et la concentration plasmatique critique, à  $2 \times 10^{-8}$  M. Pour que des effets toxiques s'exercent sur ces organes, ces valeurs seuils doivent être dépassées pour chacun de ces paramètres.

Ainsi, l'administration de doses de méthotrexate donnant lieu à des concentrations plasmatiques supérieures à  $2 \times 10^{-8}$  M circulant plus de 42 heures durant donnera lieu à des effets toxiques pour la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal, effets toxiques qui peuvent être réduits au minimum par l'administration de doses appropriées de leucovorine calcique.

Le méthotrexate peut être hépatotoxique, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées pendant une période prolongée. Des cas d'atrophie, de nécrose et de cirrhose du foie ont été signalés, de même que des cas d'infiltration graisseuse et de fibrose périportale.

## RÉFÉRENCES

### Chimiothérapie antinéoplasique

1. Cannon GW. Pulmonary Toxicity of Methotrexate. In: William S. Wilke eds. Methotrexate Therapy in Rheumatic Disease. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Ave., New York, N.Y. 10016. 1989; 243-260.
2. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 29th Edition. James E.F. Reynolds ed. London Pharmaceutical Press 1989.
3. Evans AE, D'Angelo GJ, and Mitus A. Central Nervous System Complications of Children with Acute Leukemia. An Evaluation of Treatment Methods. J Pediat. 1964; 6:94-96.
4. Hertz R, Lewis J Jr., and Lipsett MB. Five Years' Experience with the Chemotherapy of Metastatic Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumours in Women. Amer J Ob Gyn. 1961; 82:631-640.
5. Li MC. Trophoblastic Disease: Natural History, Diagnosis and Treatment. Ann. Int. Med. 1971; 74:102-112.
6. Krivit W, et al. Induction of Remission in Acute Leukemia of Childhood by Combination of Prednisone and either 6-mercaptopurine or Methotrexate. J Pediat. 1966; 68:965-968.
7. Acute Leukemia Group B.: Acute Lymphocytic Leukemia in Children. JAMA. 1969; 207:923-928.
8. Burchenal JH. Chemotherapy for Leukemia. Postgrad. Med. 1970; 48:164-168.
9. 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.
10. Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, and Freireich EJ. Hepatotoxic Effects of Methotrexate. Cancer. 1966; 19:600-606.
11. Dixon RL, Henderson ES, and Rall DP. Plasma Protein Binding of Methotrexate and its Displacement by Various Drugs. Fed. Proc. 1965; 24:454.
12. Pitman SW and Frei E. Weekly Methotrexate-Calcium Leucovorin rescue: Effect of alkalinization on nephrotoxicity: Pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS NonHodgkin's lymphoma. Cancer Treat Reps. 1977; 61(4):695-701.
13. 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.
14. Aherne et al. Br Med J. 1978; 1:1097-1099.
15. Freisheim JH, Matthews DA. Dihydrofolate Reductases. Folate Antagonists as Therapeutic Agents. Academic Press Inc. 1984; 1:70-73.

16. 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.
17. 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.
18. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with Methotrexate. *J Rheumatol (Canada).* 1985; Suppl 12 12:15-20.
19. Chabner BA, Collins JM. *Cancer chemotherapy principles and practice.* Philadelphia: Lippincott, 1990; 449-464.
20. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during long-term Methotrexate treatment of 248 psoriatics.

### **Chimiothérapie du psoriasis**

21. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Use of Methotrexate in Psoriasis. *Arch Derm.* 1972; 105:363-365.
22. Roenigk HH Jr, Bergfeld WF, and Curits GH. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses. *Arch Derm.* 1969; 99:86-93.
23. Rees RB, Bennett JH, Maibach HI, and Arnold HL. Methotrexate for Psoriasis. *Arch Derm.* 1971; 103:33-38.
24. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Methotrexate Therapy for Psoriasis. *Arch Derm.* 1973; 108:35.
25. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. *JAMA.* 1973; 225:412.
26. McDonald CJ and Bertino JR. Parenteral Methotrexate in Psoriasis. *Arch Derm.* 1969; 100:655-668.
27. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. *Dermatology Digest.* 1973; 12:49-53.
28. Weinstein GD and Velasco J. Selective Action of Methotrexate on Psoriatic Epidermal Cells. *J of Investigative Dermatology.* 1972; 59:121-127.
29. Coe RO and Bull FE. Cirrhosis Associated with Methotrexate Treatment of Psoriasis. *JAMA.* 1968; 206:1515-1520.
30. Weinstein CD, et al. Cooperative Study. Psoriasis-Liver Methotrexate Interactions. *Arch Derm.* 1973; 108:36-42.
31. Pearce HP and Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: An early sign of Methotrexate toxicity. *Am Acad Dermatol.* 1996;35:835-838.

### **Interactions avec les AINS**

32. Adams JD and Hunter GA. Drug interaction in psoriasis. *Aust J Derm.* 1976; 17:3940.
33. 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.
34. Daly H. et al. Interaction between Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1986; 557.
35. Daly H, et al. Methotrexate toxicity precipitated by azapropazone. *Br J Derm.* 1986; 114:733-735.
36. 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.
37. Ellison NM, and Servi RJ. Acute renal failure and death following sequential intermediate-dose Methotrexate and 5-FU: A possible adverse effect due to concomitant Indomethacin administration. *Cancer Treat Repts.* 1985; 69(3):342-343.
38. Gabrielli A, et al. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Letter, Br Med J.* 1987; 294:776.
39. Maiche AI. Acute renal failure due to concomitant action of Methotrexate and Indomethacin. *Letter, Lancet.* 1986; 1390.
40. Mandel MA. The synergistic effect of salicylates on Methotrexate toxicity. *Plastic and Reconstructive Surg.* 1976; 733-737.
41. Singh RR, et al. Fatal interaction between Methotrexate and Naproxen. *Letter, Lancet.* 1986; 1390.
42. 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**

43. 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**

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

### **Généralités**

45. 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.

46. Goodman TA, et al. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1994; 20(2):513-28.
47. Tett SE, et al. Use of Methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. *Drugs & Aging*. 1996; 9(6):458-71.
48. Said S, et al. Systemic treatment: Methotrexate. *Clinics in Dermatology*. 1997; 15(5):781-97.
49. Evans WE, et al. *Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring*, 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver WA, 1992.
50. Green JA, et al. Drug interactions with cytotoxic agents. *Cancer Topics*. 1990; 7(11):126-128.
51. 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.
52. 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).
53. 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.
54. Glynn Barnhart AM, et al. Effect of Methotrexate on prednisolone and theophylline pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1990; 10(3):255.
55. 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.
56. Worthley S, McNeil J. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:335-337.
57. Renard D, Westhovens R, Vandenbussche E, et.al. Reversible posterior leucoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol*. 2004;251:226-228.
58. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, et.al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol*. 2007;14:309-314.
59. Electronic communication from Yasuo Sugano, Labeling Group, PV Dept. Medical Affairs, WKK; 01 August 2008.
60. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1094-1099.
61. Monographie de <sup>Pr</sup>Méthotrexate injectable USP. Pfizer Canada ULC, N<sup>o</sup> de contrôle : 224776, 8 juillet 2019.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

#### **Pr MÉTHOTREXATE SODIQUE INJECTABLE USP**

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

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Méthotrexate sodique injectable appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antimétabolites. On l'emploie à fortes doses pour le traitement de certains types de cancer, dont le cancer du sein, le lymphome non hodgkinien et la leucémie. On peut aussi l'utiliser en doses plus faibles pour le traitement du psoriasis grave et de la polyarthrite rhumatoïde grave.

##### **Les effets de ce médicament :**

Méthotrexate sodique injectable agit en bloquant une enzyme nécessaire à la survie des cellules de l'organisme. Il perturbe ainsi la croissance de certaines cellules, comme les cellules cutanées à prolifération rapide dans le psoriasis. Dans la polyarthrite rhumatoïde, Méthotrexate sodique injectable agit sur les cellules inflammatoires qui causent l'enflure des articulations. Le traitement par Méthotrexate sodique injectable permet de maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais il ne les guérit pas. Dans le cancer, Méthotrexate sodique injectable agit en bloquant un processus enzymatique dans les cellules cancéreuses, ce qui en empêche la prolifération. Toutefois, certaines cellules normales de l'organisme peuvent aussi être affectées.

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

Vous ne devez pas prendre Méthotrexate sodique injectable si l'une des circonstances suivantes s'applique à vous :

- Vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients du médicament.
- Vous avez une maladie grave des reins.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous êtes enceinte. Méthotrexate sodique injectable peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes en âge de procréer ne devraient pas commencer un traitement par Méthotrexate sodique injectable avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.
- Vous allaitez.
- Vous êtes atteint de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et vous présentez l'une des affections suivantes :
  - alcoolisme (consommation excessive d'alcool);
  - maladie chronique du foie;
  - immunodéficience (résistance réduite aux maladies infectieuses);
  - troubles sanguins.
- vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*.

##### **L'ingrédient médicamenteux est :**

Le méthotrexate (sous forme de sel sodique).

##### **Les ingrédients non médicinaux sont :**

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium hydroxyde de sodium et eau pour injection.

##### **La forme pharmaceutique est :**

Solution injectable à 25 mg/mL.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Méthotrexate sodique injectable doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration d'antimétabolites.

- Méthotrexate sodique injectable peut causer des réactions toxiques graves, parfois mortelles.
- Méthotrexate sodique injectable 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 Méthotrexate sodique injectable.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Méthotrexate sodique injectable si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- 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. Tant les femmes que les hommes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par Méthotrexate sodique injectable et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament. Le méthotrexate est susceptible de provoquer une stérilité (infertilité) qui peut être permanente. Assurez-vous de discuter de cette question avec votre médecin avant de prendre Méthotrexate sodique injectable. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant le traitement par Méthotrexate sodique injectable.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Méthotrexate sodique injectable peut causer de graves effets secondaires. N'allaites pas pendant que vous prenez le médicament.

- Vous avez un trouble du 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 un trouble du foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- Vous avez un trouble des poumons.
- Vous avez un trouble touchant le système immunitaire ou une infection.
- Vous avez un trouble gastro-intestinal tel 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 la peau.
- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.

Méthotrexate sodique injectable 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 tousssez subitement du sang, rendez-vous à l'hôpital immédiatement, car vous aurez besoin de soins urgents. L'hémorragie alvéolaire survient chez des patients qui ont déjà des problèmes de santé, tels que des affections rhumatismales (douleurs dans les articulations) ou la vascularite (enflure d'une artère ou d'une veine).

### Précautions à prendre pendant l'utilisation de ce médicament

- Ne prenez pas Méthotrexate sodique injectable tous les jours et n'en prenez pas plus que la dose prescrite. Le méthotrexate peut causer de graves réactions toxiques, parfois mortelles.
- Ne consommez pas d'alcool.
- Ne conduisez pas une automobile et ne faites pas fonctionner de machines avant de savoir comment Méthotrexate sodique injectable vous

affecte, puisque le médicament peut causer des étourdissements et de la fatigue.

- Buvez beaucoup de liquide pour prévenir les problèmes de rein.
- Faites analyser votre sang régulièrement pour réduire le risque d'infection ou de saignement. Le méthotrexate peut entraîner une diminution du 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) diminue pendant le traitement par Méthotrexate sodique injectable.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Ne prenez pas MÉTHOTREXATE 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 :

- Myéлоdépression (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
- Lésions au système nerveux

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique [AAS]);
- les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or, la

pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine;

- les médicaments qui peuvent endommager le foie (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes);
- la phénylbutazone;
- la phénytoïne (pour traiter les crises convulsives);
- le probénécide;
- l'amphotéricine B (qui peut endommager les reins);
- certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristnamycine, 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 sulfonylurées (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 PUVA thérapie (utilisation des rayons ultraviolets pour le traitement de maladies de peau graves);

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

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Méthotrexate sodique injectable conformément aux directives de votre médecin; n'en prenez ni plus ni moins, et pas plus souvent qu'il vous l'a indiqué. La quantité exacte de médicament dont vous avez besoin a été déterminée soigneusement. La prise d'une dose trop élevée peut augmenter le risque d'effets secondaires, tandis que la prise d'une quantité insuffisante peut 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 sodique injectable 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 sodique injectable à 12 heures d'intervalle, et ce, une fois par semaine; le patient ne doit pas prendre plus de 3 doses par semaine.**
- **Méthotrexate sodique injectable 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 injectable USP ne doit pas être pris tous les jours.**
- **La prise de Méthotrexate sodique injectable 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 sodique injectable tous les jours pendant moins d'une semaine peut causer de graves conséquences, y compris la mort.**

- Choisissez le jour de la semaine où vous aurez le plus de chances de vous souvenir de prendre Méthotrexate sodique injectable et prenez-le ce jour-là chaque semaine.
- Chaque fois que vous faites exécuter votre ordonnance, vérifiez si la dose que vous devez prendre a changé.

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

Pendant votre traitement par Méthotrexate sodique injectable, votre médecin vous demandera peut-être de boire plus de liquide que d'habitude, afin que vous uriniez davantage. Cette mesure vise à favoriser l'élimination du médicament et à prévenir les troubles rénaux, afin d'assurer le bon fonctionnement de vos reins.

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

### Dose habituelle :

La dose de Méthotrexate sodique injectable diffère d'un patient à l'autre. La dose prescrite dépend d'un certain nombre de facteurs, entre autres de l'affection à traiter, de la taille du patient, et, le cas échéant, de la prise concomitante d'autres médicaments. Si vous prenez ou recevez Méthotrexate sodique injectable à la maison, suivez les instructions de votre médecin ou les directives imprimées sur l'étiquette. Si vous avez des questions concernant la dose appropriée de Méthotrexate sodique injectable, renseignez-vous auprès de votre médecin. Celui-ci pourrait réduire votre dose si vous avez des problèmes de reins.

### Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de Méthotrexate sodique injectable, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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

### 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

Outre les effets souhaités, les médicaments comme Méthotrexate sodique injectable produisent parfois des effets indésirables. Il se peut aussi qu'en raison de leur mode d'action sur l'organisme, ces médicaments causent d'autres effets indésirables susceptibles de se manifester des mois ou des années après l'arrêt du traitement. Ces effets tardifs peuvent comprendre certains types de cancer, comme la leucémie. Informez-vous de la possibilité de ces effets auprès de votre médecin.

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

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent :

- Les malaises gastriques, le mal de ventre, les vomissements, les nausées, la perte d'appétit, des étourdissements, des frissons et de la fièvre, la diarrhée ou des plaies sur les lèvres ou dans la bouche.
- Une diminution du nombre de globules blancs, ce qui peut réduire votre résistance aux infections et augmenter le risque de feux sauvages,

d'empoisonnement du sang ou d'enflure des vaisseaux sanguins.

- La fatigue.

Les effets indésirables moins fréquents sont :

- Les maux de tête, la perte de cheveux, des changements d'humeur, la confusion, un bourdonnement d'oreilles, de la douleur aux yeux, des éruptions cutanées, une augmentation de la sensibilité au soleil ou une perte de poids inexplicée.
- Une diminution du nombre d'autres cellules sanguines, ce qui peut accroître le risque d'ecchymoses (bleus), d'hémorragie ou de fatigue.
- Des lésions pulmonaires.
- Des effets nocifs pour l'enfant à naître.
- Des convulsions.

Méthotrexate sodique injectable peut causer d'autres effets indésirables dans de rares occasions. Ceux-ci comprennent les manifestations suivantes :

- Lésions au foie ou aux reins, difficulté à uriner ou douleur lors de la miction, douleur au bas du dos ou dans le côté, présence de sang dans l'urine ou les selles, urines foncées.
- Convulsions, vue brouillée, cécité de brève durée.
- Somnolence, faiblesse.
- Voix rauque.
- Vomissements contenant du sang, selles noires et goudroneuses ou présence de minuscules points rouges sur la peau.
- Rougissement ou blanchissement de la peau, acné, furoncles (qu'on appelle aussi des « clous »), jaunissement et démangeaison de la peau ou des yeux.
- Impuissance ou perte d'intérêt pour les rapports sexuels, diminution de la fécondité, avortement.
- Diabète, amaigrissement des os, douleurs musculaires et articulaires.
- Basse pression.
- Ulcères gastro-intestinaux.

Plus rares encore sont les manifestations suivantes :

- Éruptions cutanées ou autres troubles de la peau.

- Cancer des ganglions lymphatiques, mort subite.
- Réactions allergiques graves.
- Leucoencéphalopathie.
- Lésions cardiaques.

Méthotrexate sodique injectable 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.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	Diarrhée, vomissements, douleur abdominale ou ulcères buccaux			√
	Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes		√	
	<b>Inflammation des poumons :</b> toux sèche (sans production de mucus) persistante, essoufflement et fièvre		√	
<b>Peu fréquent</b>	Douleur thoracique, toux, essoufflement ou fièvre			√
	Saignement inhabituel ou ecchymoses			√

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Maux de tête intenses			√
<b>Rare</b>	Signes de réaction allergique grave : éruptions cutanées, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, évanouissement, battements cardiaques rapides, essoufflement et/ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue			√
	Difficulté à uriner ou douleur à la miction, douleur au bas du dos ou dans le côté, présence de sang dans l’urine ou les selles, urines foncées		√	
	Jaunissement des yeux ou de la peau.			√

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

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	<b>Insuffisance rénale/lésions aux reins (incapacité des reins à fonctionner normalement):</b> enflure des mains, des chevilles ou des pieds; nausées, vomissements; sang dans l'urine; variation de la fréquence ou du volume des mictions.			√
<b>Fréquence inconnue</b>	<b>Appareil digestif :</b> douleur abdominale intense, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements, soif extrême, difficulté à uriner ou à évacuer les selles			√

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

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	<b>Système nerveux central :</b> changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire			√
	<b>Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (réactions allergiques) :</b> fièvre, éruptions cutanées, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			√
	<b>Hémorragie alvéolaire :</b> crachats de sang d'apparition subite			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Méthotrexate sodique injectable, veuillez*

*communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.*

Le présent dépliant a été rédigé par :  
 Teva Canada Limitée  
 30 Novopharm Court  
 Toronto (Ontario)  
 Canada M1B 2K9

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

Dernière révision : 21 novembre 2019

#### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez Méthotrexate sodique injectable entre 15 °C et 25 °C tout au plus. Protégez-le de la lumière et du gel.
- Ne conservez pas de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Lorsque vous vous débarrassez de vos médicaments, assurez-vous qu'ils demeurent hors de la portée des enfants.

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :  
 Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3  
 Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)  
 Télécopieur : 1-416-335-4472