

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrMETOJECT^{MD}

Solution injectable de méthotrexate sodique

Méthotrexate à 10 mg/mL

Seringues préremplies à usage unique

Stérile

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antirhumatismal

Medexus inc.
35, chemin Nixon, Unité 1
Bolton, Ontario
L7E 1K1

Date de révision :
le 22 mai 2020

N° de contrôle de la présentation : 237592

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
CONSERVATION ET STABILITÉ	25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	25
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

PrMETOJECT^{MD}

Solution injectable de méthotrexate sodique

Méthotrexate à 10 mg/mL

Seringues préremplies à usage unique

Stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intramusculaire, intraveineuse	10 mg/ml, seringues préremplies à usage unique	<i>Pour la liste complète, consulter la section FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

METOJECT est un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) indiqué pour le traitement des affectations suivantes lorsque les interventions thérapeutiques habituelles ont échoué :

- Psoriasis grave invalidant/arthritis psoriasique
- Polyarthrite rhumatoïde sévère invalidante
- Arthritide séronégative invalidante grave

En ce qui concerne le traitement du psoriasis, METOJECT ne devrait être employé que dans les cas de psoriasis grave invalidant qui ne réagissent pas aux traitements habituels, mais seulement lorsque le diagnostic a été posé à la suite d'une consultation avec un dermatologue.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les individus plus âgés. En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folates au sein de cette population, il est préférable d'administrer des doses relativement faibles et de surveiller étroitement ces patients pour tout signe d'intoxication précoce.

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité et le profil d'innocuité de ce médicament n'ont pas été établis chez les enfants. Par conséquent, METOJECT ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

CONTRE-INDICATIONS

METOJECT est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation ou composante de son emballage. Pour une liste complète, consulter la section **FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- chez les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale, Populations particulières** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Populations particulières**).
- chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde.
- chez les femmes aptes à procréer jusqu'à ce que la grossesse soit exclue.
- chez les femmes qui allaitent.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, d'une maladie hépatique alcoolique ou d'une maladie hépatique chronique.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou confirmés par des analyses de laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes, telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombopénie ou une anémie grave.
- en cas d'anesthésie par protoxyde d'azote (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effet sur la fonction rénale** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- METOJECT (méthotrexate sodique) ne devrait être employé que par des médecins possédant des connaissances et de l'expérience en matière de traitement par le méthotrexate en raison de la possibilité de graves réactions toxiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités**).
- On a signalé des cas de mort fœtale ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (voir la section **Populations particulières, Femmes enceintes** ci-dessous). Par conséquent, l'emploi est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer jusqu'à ce que la grossesse soit exclue 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 de la possibilité de réactions toxiques importantes pouvant entraîner la mort, METOJECT ne doit être employé que pour le traitement de formes graves, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, qui répondent mal à d'autres modalités de traitement. Le médecin doit informer le patient des risques d'un tel traitement et ce dernier doit être gardé sous surveillance constante.

Les effets toxiques pourraient être reliés à la fréquence et à la sévérité par rapport à la dose, ou à la fréquence d'administration, mais ceux-ci se manifestent, peu importe la dose. Puisque ces effets peuvent survenir à tout moment durant le traitement, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite des patients recevant METOJECT. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement. Lorsque de telles réactions surviennent, on doit réduire la dose ou cesser le traitement, puis prendre les mesures qui s'imposent. Au besoin, cela peut inclure l'administration de leucovorine calcique et le recours à l'hémodialyse intermittente critique à l'aide d'un dialyseur à haut débit (voir **SURDOSAGE**). La reprise potentielle du traitement par METOJECT doit être effectuée avec prudence, en tenant compte des besoins futurs en matière de médication et en faisant preuve d'une vigilance accrue pour déceler les éventuels signes de toxicité.

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

Le méthotrexate est éliminé lentement des troisièmes espaces (p. ex., les épanchements pleuraux ou les ascites). Cela entraîne la prolongation de la demi-vie d'élimination plasmatique terminale et une toxicité inattendue. Chez les patients souffrant d'une accumulation de fluide importante dans le troisième espace, il est indiqué de drainer le fluide avant le début du traitement et de surveiller le niveau de méthotrexate plasmatique.

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

La toxicité pour la moelle osseuse et les muqueuses dépend de la dose et de la durée d'exposition à des taux élevés ($> 2 \text{ fois } 10^{-8} \text{ mol/L}$ [0,02 micromole]) de méthotrexate. Comme on a défini que le facteur temporel critique pour ces organes était de 42 heures chez l'humain, il faut tenir compte des conséquences suivantes :

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

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

METOJECT doit être employé avec extrême prudence en présence de débilité.

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

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

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Il n'existe aucune donnée contrôlée sur le risque de néoplasie chez l'humain lors de l'utilisation du méthotrexate. Le méthotrexate a fait l'objet de nombreux tests sur les animaux pour en déterminer le potentiel carcinogène qui ont donné des résultats peu concluants. Bien qu'il a été prouvé que le méthotrexate pouvait causer des lésions chromosomiques dans les cellules somatiques chez les animaux et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, la portée clinique de ces constatations demeure incertaine. L'évaluation du potentiel carcinogène du méthotrexate est complexe en raison des données probantes contradictoires concernant un risque accru de formation de tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les avantages devraient être comparés aux risques potentiels avant l'utilisation de METOJECT seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, particulièrement chez les jeunes adultes. (Voir **TOXICOLOGIE**.)

Effets gastro-intestinaux

Si des vomissements, de la diarrhée ou une stomatite entraînant la déshydratation surviennent, l'usage de METOJECT devrait être interrompu jusqu'au rétablissement. La diarrhée et la

stomatite ulcéreuses nécessitent l'interruption du traitement; autrement, il y a risque d'entérite hémorragique et de décès par perforation de l'intestin. METOJECT doit être employé avec extrême prudence en présence d'ulcère gastroduodéal ou de colite ulcéreuse.

Faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients traités à l'aide d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) puisque le traitement concomitant de certains IPP comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole au méthotrexate (à forte dose) pourrait accroître et prolonger la concentration sérique de méthotrexate ou d'hydrométhotrexate, son métabolite associé, ce qui pourrait entraîner une intoxication au méthotrexate (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Effets hématologiques

METOJECT devrait être employé avec prudence chez les patients souffrant d'aplasie médullaire et ayant subi ou subissant une radiothérapie. Le méthotrexate pourrait entraîner une dépression médullaire marquée causant l'anémie, l'anémie aplasique, la pancytopenie, la leucopénie, la neutropénie ou la thrombocytopenie. Durant les essais cliniques contrôlés ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde (n = 128), on a remarqué une leucopénie (GB < 3000/mm³) chez deux patients, une thrombocytopenie (plaquettes < 100 000/mm³) chez six patients et une pancytopenie chez deux patients.

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

Le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde avec METOJECT devrait être interrompu en cas de diminution significative de la numération globulaire. Les patients souffrant de granulocytopenie grave et de fièvre devraient faire l'objet d'un examen immédiatement et recevoir une antibiothérapie à large spectre par voie parentérale.

Effets sur les fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le méthotrexate comporte un potentiel d'hépatotoxicité aiguë (élévation du taux des transaminases) et chronique (fibrose et cirrhose). On remarque fréquemment une élévation des enzymes hépatiques après l'administration de méthotrexate. Il ne s'agit généralement pas d'une raison pour modifier le traitement à l'aide de méthotrexate. L'élévation des enzymes hépatiques est généralement transitoire et asymptomatique et ne semble pas être un indicateur de maladie hépatique éventuelle. Des anomalies hépatiques persistantes ou une diminution de l'albumine sérique pourraient être des indicateurs de toxicité hépatique sévère. La toxicité chronique peut entraîner la mort; elle se produit généralement à la suite d'un usage prolongé (habituellement deux ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 gramme. Une biopsie du foie après un usage continu démontre souvent des changements de nature histologique. On a également signalé des cas de fibrose et de cirrhose et ces lésions pourraient ne pas être précédées par des symptômes ou une fonction hépatique anormale selon des tests en laboratoire chez les patients atteints de psoriasis. On recommande habituellement des biopsies du foie périodiques chez les patients souffrant de psoriasis et qui suivent un traitement à long terme. Des anomalies persistantes de la fonction hépatique révélées par des tests en laboratoire pourraient précéder

l'apparition de fibrose ou de cirrhose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre des études auprès des patients souffrant de psoriasis, l'hépatotoxicité semblait être le résultat d'une dose totale cumulative et être aggravée par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et l'âge avancé. Aucun taux d'incidence précis n'a été déterminé; le taux de progression et la réversibilité des lésions sont inconnus. Une attention particulière est recommandée en cas de lésions au foie ou de diminution de la fonction hépatique préexistantes.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation des infections à l'hépatite B et C et, dans certains cas, la mort. Certains cas de réactivation du virus de l'hépatite B se sont produits après l'arrêt du traitement par METOJECT. Des évaluations cliniques et en laboratoire servant à détecter les infections aux virus de l'hépatite B et C devraient être effectuées avant d'amorcer un traitement au méthotrexate. L'usage de METOJECT n'est pas recommandé chez les patients souffrants d'une infection au virus de l'hépatite B ou C active ou chronique.

Il est recommandé d'effectuer des tests de détection des lésions et d'évaluation de la fonction hépatique, incluant l'albumine sérique et le temps de prothrombine, chez les patients souffrant de psoriasis avant l'administration du médicament, bien que ces tests soient indiqués en cas de développement d'une fibrose ou d'une cirrhose. On ne peut détecter ces lésions qu'à l'aide d'une biopsie. La recommandation habituelle indique d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant ou peu après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) après une dose totale cumulative de 1,5 gramme; et 3) après chaque 1 ou 1,5 gramme supplémentaire. Une fibrose ou une cirrhose modérée mène normalement à l'interruption du traitement; une fibrose légère devrait normalement nécessiter une nouvelle biopsie dans les six mois suivants. Des signes histologiques moins sévères comme une modification des tissus adipeux et une légère inflammation de la porte sont relativement fréquents avant le début du traitement. Bien que ces changements légers ne soient généralement pas suffisants pour éviter ou interrompre l'usage de METOJECT, on recommande de faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament.

L'expérience clinique liée aux maladies du foie chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais on devrait s'attendre aux mêmes facteurs de risques. Les tests de fonction hépatique sont également peu fiables pour prédire les changements histologiques au sein de cette population.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé à la première utilisation du méthotrexate et la durée accrue du traitement ont été mentionnés comme facteurs de risques d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes de la fonction hépatique révélées par des tests en laboratoire pourraient précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des tests de fonction hépatique devraient être effectués au début du traitement et à intervalles de 4 à 8 semaines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant un traitement par METOJECT. On devrait effectuer une biopsie du foie prétraitement chez les patients avec des antécédents de consommation d'alcool excessive, dont les valeurs de départ de la fonction hépatique étaient anormales ou qui souffrent d'une infection chronique au virus de l'hépatite B ou C. Durant le traitement, on devrait effectuer une biopsie du foie si l'on obtient des résultats de fonction hépatique anormaux de manière continue ou si l'on remarque une diminution de l'albumine sérique sous les valeurs normales (dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde bien maîtrisée).

Si les résultats de la biopsie du foie présentent de légers changements (I, II ou IIIa sur l'échelle de Roenigk), il est possible de continuer le traitement à l'aide de METOJECT en effectuant un suivi du patient selon les recommandations énumérées ci-dessus. On devrait cesser l'utilisation de METOJECT chez tout patient dont les résultats de la fonction hépatique sont constamment anormaux, qui refuse de subir une biopsie du foie ou dont les résultats de biopsie démontrent des changements modérés à sévères (IIIb ou IV sur l'échelle de Roenigk).

Il existe une expérience combinée signalée chez 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant subi des biopsies du foie avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1 500 mg) et chez 714 patients ayant subi une biopsie durant le traitement seulement. On a signalé seulement 64 (7 %) cas de fibrose et 1 (0.1 %) cas de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 d'entre eux étaient considérés comme étant légers. La teinture de réticuline est beaucoup plus sensible à la fibrose précoce et son utilisation pourrait être la cause de l'augmentation de ces chiffres. On ignore si une utilisation prolongée pourrait augmenter ces risques.

Effets sur le système immunitaire

METOJECT devrait être employé avec une extrême prudence en présence d'une infection active et est contre-indiqué chez les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'immunisation pourrait être inefficace lors de l'administration concomitante d'un traitement au méthotrexate. L'immunisation sous forme de vaccins à virus vivants n'est généralement pas recommandée. Des cas d'hypogammaglobulinémie ont rarement été signalés.

Effets neurologiques

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

Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez des patients atteints d'un ostéosarcome et ayant reçu des doses élevées de méthotrexate avec administration de leucovorine comme antidote électif, même sans qu'ils aient subi d'irradiation du crâne. Des cas de leucoencéphalopathie ont également été signalés après l'administration de faibles doses de méthotrexate par voie orale (4 à 8 mg/semaine) à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique.

L'arrêt du traitement par METOJECT ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet.

Un syndrome neurologique aigu transitoire a été observé chez les patients dont le régime posologique était élevé. Les manifestations de cette affection neurologique pourraient inclure des troubles comportementaux, des signes sensorimoteurs, comme une cécité transitoire et des réflexes anormaux. La cause exacte est inconnue.

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

Des cas de réactions neurologiques sévères allant des maux de tête à la paralysie, au coma et aux symptômes rappelant un accident vasculaire cérébral ont été signalés majoritairement chez les jeunes et les adolescents recevant un traitement au méthotrexate en combinaison avec la cytarabine administrée par voie intraveineuse.

Effets sur la fonction rénale

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**- Populations particulières). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, le traitement par le méthotrexate doit être instauré avec une extrême prudence et à des doses réduites, puisque la dysfonction rénale peut prolonger l'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate peut entraîner une atteinte rénale qui pourrait provoquer une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est principalement causée par la précipitation de méthotrexate et de 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Porter une attention soutenue à la fonction rénale, plus particulièrement à l'adéquation de l'hydratation, à l'alcalinisation de l'urine et aux niveaux de méthotrexate sérique et de créatinine, est essentiel à l'administration du traitement en toute sécurité.

On a fait état de néphrite lors de la coadministration avec une anesthésie par protoxyde d'azote chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**).

Effets sur la fonction respiratoire

Les maladies respiratoires causées par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constituent des lésions potentiellement dangereuses qui peuvent survenir en tout temps durant le traitement et qui ont été signalées à doses faibles. Elles ne sont pas toujours complètement réversibles et des décès ont été signalés. Des cas d'épanchement pleural, accompagné ou non de pneumonie interstitielle, ont aussi été signalés à différents moments pendant un traitement à faibles doses. Les symptômes pulmonaires (particulièrement la toux sèche sans expectoration) ou une pneumonie non infectieuse durant le traitement par le méthotrexate pourraient être le signe de lésions potentiellement dangereuses et nécessitent l'interruption du traitement de même qu'un examen approfondi. Bien que cliniquement variable, le patient classique souffrant d'une maladie pulmonaire provoquée par l'usage du méthotrexate présente une fièvre, de la toux, de la dyspnée, une hypoxémie et une infiltration visible sur une radiographie du thorax; la possibilité d'une infection (y compris la pneumonie) doit être écartée. Ces lésions peuvent survenir à n'importe quelle dose.

Des infections opportunistes pouvant entraîner la mort, particulièrement la pneumonie causée par *Pneumocystis jiroveci*, peuvent survenir durant le traitement par le méthotrexate. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'infection *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.

On a signalé des cas d'hémorragie alvéolaire durant l'emploi de méthotrexate. Cette manifestation pourrait également être associée à la vascularite ou à d'autres affections concomitantes. Si l'on

soupçonne une hémorragie alvéolaire, on doit effectuer des évaluations sans délai afin de confirmer le diagnostic.

Fonction sexuelle et reproduction

Le méthotrexate est toxique pour l'embryon, provoque l'avortement et entraîne des anomalies fœtales chez l'humain. On a également signalé qu'il causait une altération de la fertilité, une oligospermie et une dysfonction menstruelle chez les humains, pendant le traitement et pour une courte période de temps après l'abandon (voir **TOXICOLOGIE**). Le risque d'effets sur la reproduction devrait être discuté avec les patients, hommes et femmes, qui prennent METOJECT (voir **TOXICOLOGIE**).

Effets sur la peau

Des réactions dermatologiques sévères et parfois mortelles, incluant la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative, la nécrose et l'érythème polymorphe, ont été signalées chez les enfants et les adultes quelques jours après l'administration de méthotrexate par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse. Les réactions ont été signalées après l'administration de doses uniques, multiples, faibles, intermédiaires et fortes de méthotrexate chez les patients atteints de maladies néoplasiques, de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. On a signalé un rétablissement à la suite de l'interruption du traitement.

Une aggravation des lésions psoriasiques peut se produire avec une exposition concomitante aux rayons ultraviolets. La radiodermite et l'érythème solaire peuvent être réactivés avec l'usage du méthotrexate.

Populations particulières

Femmes enceintes : METOJECT 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**). Des cas de baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain ont été signalés pendant le traitement et durant une courte période après la cessation du traitement. Le méthotrexate peut causer la mort fœtale et l'avortement, et peut avoir des effets embryotoxiques et tératogènes lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte.

METOJECT est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse, et on devrait informer la patiente des risques graves auxquels le fœtus est exposé, si elle devient enceinte au cours du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit METOJECT. Le délai optimal entre l'arrêt de l'administration du méthotrexate chez l'un ou l'autre des partenaires et le début de la grossesse n'a pas été clairement établi. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 mois et un an. Le risque d'effets sur la reproduction devrait être discuté avec les patients, hommes et femmes, qui prennent METOJECT.

Femmes qui allaitent : L'usage de METOJECT est contre-indiqué chez les femmes allaitantes en raison de la possibilité de réactions indésirables sévères au méthotrexate chez les nourrissons allaités.

Enfants (<18 ans) : L'efficacité et le profil d'innocuité de ce médicament n'ont pas été établies chez les jeunes patients.

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 bien étudiée chez les individus plus âgés. En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folates au sein de cette population, il est préférable d'administrer des doses relativement faibles. Des effets toxiques mortels sont survenus, notamment chez des patients âgés, quand le méthotrexate était pris par inadvertance une fois par jour plutôt qu'une fois par semaine. On doit assurer une surveillance étroite des patients âgés afin de déceler tôt tout signe de toxicité hépatique, médullaire ou rénale.

Insuffisance rénale : METOJECT est contre-indiqué chez les patients atteints de grave insuffisance rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**-Populations particulières).

Surveillance et tests en laboratoire

Généralités : Les patients traités par METOJECT doivent être informés des signes et des symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler promptement tout effet toxique. La surveillance des taux plasmatiques de méthotrexate peut considérablement réduire la toxicité et la mortalité parce qu'elle permet l'ajustement des doses de méthotrexate et la mise en œuvre de mesures de sauvetage appropriées. Les patients sujets aux troubles suivants : épanchement pleural, ascite, obstruction des voies gastro-intestinales, traitement antérieur par le cisplatine, déshydratation, acidurie et insuffisance rénale, ont tendance à présenter des taux élevés ou prolongés de méthotrexate et auraient avantage à être soumis à une surveillance systématique des taux sanguins. Certains patients pourraient présenter un retard de l'élimination du méthotrexate en l'absence de ces affectations. Il est important d'identifier ces patients dans les 48 heures, puisque la toxicité causée par le méthotrexate pourrait ne pas être réversible si le traitement par leucovorine est administré après plus de 42 à 48 heures.

La surveillance de la concentration de méthotrexate devrait comprendre l'évaluation du taux de méthotrexate après 24, 48 et 72 heures, ainsi que l'évaluation du taux de diminution de la concentration de méthotrexate (pour déterminer la durée de l'administration de leucovorine).

L'évaluation de départ devrait comprendre une formule sanguine complète avec numération plaquettaire différentielle, mesure des enzymes hépatiques, mesure de la fonction rénale et une radiographie du thorax. On recommande une surveillance plus fréquente durant le traitement initial ou en cas de changement de dose lorsque la concentration de méthotrexate dans le sang risque d'être plus élevée (p. ex. en cas 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 :** On ne recommande pas de pratiquer une biopsie du foie de manière systématique avant le début du traitement par METOJECT. Des tests de fonction hépatique devraient être effectués avant le début du traitement avec METOJECT et devraient être répétés tous les un à deux mois aux fins de surveillance. Le lien entre les résultats anormaux aux tests de fonction hépatique et la fibrose ou la cirrhose n'a pas été établi. Des anomalies passagères lors de tests de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration de méthotrexate et une modification du traitement par METOJECT n'est généralement pas nécessaire. Des anomalies persistantes lors de tests de la fonction hépatique avant l'administration ou la diminution de l'albumine sérique pourraient constituer un signe d'hépatotoxicité sévère et nécessitent un examen.
- **Fonction rénale :** La fonction rénale doit être surveillée tous les un à deux mois.
- **Fonction respiratoire :** Les tests de fonction respiratoire pourraient être utiles si l'on suspecte la présence de maladie pulmonaire (p.ex. pneumonite interstitielle) causée par le traitement au méthotrexate, plus particulièrement si l'on a accès aux résultats de départ.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En général, l'incidence et la gravité des effets secondaires aigus sont reliées à la dose, la fréquence d'administration, ainsi que la durée d'exposition à un taux de méthotrexate sanguin élevé dans les organes ciblés. Les réactions les plus graves sont abordées dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. Les réactions indésirables les plus fréquentes comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, la nausée et des malaises abdominaux. D'autres effets indésirables moins fréquents incluent des malaises, de la fatigue, des frissons et de la fièvre, des vertiges et une diminution de la résistance aux infections. L'ulcération de la muqueuse buccale constitue généralement le premier signe de toxicité.

Réactions indésirables au médicament selon le système organique

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	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, nausée, vomissements, diarrhée, hématurie, méléna, ulcères gastro-intestinaux, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite.

Troubles généraux de affectations au site d'injection	Réactions anaphylactoïdes, vascularite, fièvre, conjonctivite, infection, sepsie, nodulose, hypogammaglobulinémie, et mort subite.
Troubles hépatobiliaires	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albumine sérique, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique.
Infection	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 métaboliques et nutritionnels	Diabète sucré
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose.
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiques (incluant les kystes et les 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 METOJECT 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 également observé une protéinurie.
Troubles du système reproducteur et des glandes mammaires	Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, trouble du cycle menstruel, écoulement vaginal et gynécomastie; stérilité, avortement, anomalies fœtales, perte de libido, impuissance.

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

Effets indésirables signalés lors du traitement de la polyarthrite rhumatoïde

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

Réactions indésirables lors du traitement du psoriasis

Les taux de réactions indésirables signalés sont très similaires à ceux signalés lors des études sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Des plaques de psoriasis douloureuses font rarement leur apparition.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Suivis et tests en laboratoire.**

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Étant donné que ces réactions sont signalées sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

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

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Infections et infestations	Infections (y compris septicémie fatale); 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 de l'infection à hépatite B; Aggravation de l'infection de l'hépatite C
Troubles du système sanguin et lymphatique	Agranulocytose; pancytopénie; leucopénie; neutropénie; lymphadénopathie et syndrome lymphoprolifératif (y compris réversible); éosinophilie; anémie mégaloblastique; thrombose de la veine rénale; lymphome; anémie aplasique; hypogammaglobulinémie
Troubles du système nerveux	Hausse de la pression du liquide céphalorachidien; neurotoxicité; arachnoïdite; paraplégie; stupeur; ataxie; démence; étourdissements; paresthésie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Maladie pulmonaire interstitielle chronique; alvéolite; dyspnée; douleur thoracique; hypoxie; toux; épanchement pleural
Troubles gastro-intestinaux	Perforation intestinale; péritonite non infectieuse; glossite, nausée, pancréatite
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux; dermatite; pétéchie
Troubles de l'appareil locomoteur, des tissus conjonctifs et des os	Ostéonécrose
Troubles rénaux et urinaires	Protéinurie
Grossesse, puerpéralité et périnatalité	Mort fœtale, avortement
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Dysfonctionnement urogénital
Troubles d'ordre général et réactions au point d'injection	Pyrexie; frissons; malaise; fatigue; réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	Diabète
Troubles ophtalmologiques	Cécité passagère/perde de vision

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

L'emploi d'anesthésie par protoxyde d'azote et de méthotrexate est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets sur la fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament).

Aperçu

Le méthotrexate rivalise avec les folates réduits pour le transport actif à travers la membrane cellulaire par le biais d'un processus de transport actif assuré par un seul transporteur. Une altération de la fonction rénale, ainsi que l'emploi concomitant de médicaments comme les acides organiques faibles qui subissent une sécrétion tubulaire, peut accroître, de façon marquée, les concentrations sériques de méthotrexate. Les études en laboratoire démontrent que le méthotrexate peut être déplacé de l'albumine plasmatique par divers composés, dont les sulfamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Interactions avec d'autres médicaments

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

On ne doit pas administrer des AINS avant ou en même temps que de fortes doses de méthotrexate. Lors de l'administration concomitante d'AINS avec de fortes doses de méthotrexate, on a signalé une élévation et une prolongation des taux sériques de méthotrexate, entraînant des décès des suites de graves toxicités hématologiques (y compris dépression médullaire et anémie aplasique) et gastro-intestinales. On a rapporté que ces médicaments réduisaient la sécrétion tubulaire du méthotrexate dans le modèle animal et qu'ils pourraient accroître sa toxicité en augmentant les concentrations de méthotrexate.

La prudence s'impose lorsque des AINS et des salicylates sont administrés de manière concomitante à de faibles doses de METOJECT. Durant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec le méthotrexate, la possibilité d'une toxicité accrue avec l'utilisation concomitante d'AINS incluant les salicylates n'a pas été pleinement étudiée. Malgré les interactions possibles, les études portant sur l'administration de méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde incluaient généralement l'usage concurrent d'un régime posologique constant d'AINS sans problème apparent. Il faut noter cependant que les doses administrées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (de 7,5 à 15 mg par semaine) sont un peu plus faibles que celles administrées aux patients psoriasiques et que des doses plus élevées pourraient mener à une toxicité.

Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)

L'utilisation du méthotrexate avec l'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, ou la sulfasalazine n'a fait l'objet d'aucune étude, mais pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.

Amiodarone

L'administration d'amiodarone chez les patients recevant du méthotrexate pour le traitement du psoriasis a provoqué des lésions cutanées ulcérées.

L-asparaginase

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

Diurétiques

Une aplasie médullaire et une diminution de la concentration sérique de folates ont été signalées lors de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.

Léflunomide

L'utilisation du méthotrexate en combinaison avec le léflunomide pourrait augmenter le risque de pancytopenie.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique et sa toxicité pourrait être augmentée en raison du déplacement créé par d'autres médicaments fortement liés comme la sulfonilurée, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides, certains antibiotiques, dont la pénicilline, la tétracycline, la pristinamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

Concentré de globules rouges

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre en concomitance un concentré de globules rouges et METOJECT. Les patients recevant une perfusion de méthotrexate sur 24 heures et des transfusions subséquentes ont démontré une toxicité accrue, probablement en raison de concentrations sériques élevées et prolongées de méthotrexate.

Probénécide

Le probénécide réduit également les tubules rénaux; l'usage de METOJECT en combinaison avec ce médicament devrait faire l'objet d'un suivi étroit.

Inhibiteurs de la pompe à protons

Faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients recevant des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). L'emploi concomitant des IPP et de fortes doses de méthotrexate devrait être évité, surtout chez les patients avec l'insuffisance rénale. Des rapports de cas et des études pharmacocinétiques parmi la population suggèrent que l'usage concomitant des IPP comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole avec le méthotrexate (principalement à forte dose) pourrait accroître et prolonger la concentration sérique de méthotrexate ou d'hydrométhotrexate, son métabolite associé, ce qui pourrait entraîner une intoxication au méthotrexate. Dans deux des cas, l'élimination retardée du méthotrexate a été observée lorsqu'une forte dose était administrée conjointement aux IPP, mais n'a pas été observée lors de l'administration conjointe de méthotrexate et de ranitidine. Cependant, aucune étude officielle d'interaction médicamenteuse avec la ranitidine n'a été effectuée.

PUVAthérapie

Des cas de cancer de la peau ont été signalés chez les patients atteints de psoriasis ou de mycosis fongicoïde (un lymphome T cutané) recevant un traitement de PUVAthérapie conjointement au méthotrexate.

Médicaments néphrotoxiques

La clairance du méthotrexate est diminuée par le cisplatine.

Bien qu'ils n'aient pas été étudiés, d'autres médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine pourraient en théorie augmenter la toxicité du méthotrexate en ralentissant son élimination.

Protoxyde d'azote

L'emploi d'anesthésie par protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, résultant en toxicité accrue, comme en stomatite et en myélosuppression grave imprévisible, en neurotoxicité (avec l'administration intrathécale de méthotrexate) et en néphrite (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Effets sur la fonction rénale**). En cas de coadministration accidentelle, cet effet peut être réduit par l'emploi de leucovorine comme médicament de secours.

Pénicilline et sulfamides

La pénicilline et les sulfamides pourraient ralentir la clairance rénale du méthotrexate; une toxicité hématologique et gastro-intestinale a été observée lors de leur usage en combinaison avec le méthotrexate. L'emploi concomitant de METOJECT et de pénicillines doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Ciprofloxacine

Le transport tubulaire rénal est diminué par la ciprofloxacine; l'emploi de METOJECT avec ce médicament doit donc être étroitement surveillé.

Antibiotiques à prise orale

Les antibiotiques oraux comme la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre non absorbables pourraient réduire l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique en inhibant la formation de la flore intestinale et la métabolisation du médicament par les bactéries. Par exemple : la néomycine, la polymixine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption du méthotrexate, alors que la kanamycine en augmente l'absorption.

On signale rarement une augmentation de l'aplasie médullaire causée par le triméthoprim et le sulfaméthoxazole chez les patients recevant du méthotrexate, probablement en raison de la réduction de la sécrétion tubulaire et de l'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 pourrait réduire la clairance de la théophylline. La concentration de théophylline devrait être surveillée lors de l'usage concurrent avec METOJECT.

Mercaptopurine

Le méthotrexate accroît les taux plasmatiques de mercaptopurine. L'association de METOJECT et de mercaptopurine peut donc exiger un ajustement de la dose.

Vitamines

Les préparations de vitamines contenant de l'acide folique ou ses dérivés pourraient réduire la réponse au méthotrexate.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique ou folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate notamment en ce qui concerne les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie et l'augmentation des enzymes hépatiques.

Avant la prise de suppléments de folates, il est conseillé de vérifier le taux de vitamines B₁₂ sérique, plus particulièrement chez les adultes âgées de plus de 50 ans, puisque l'administration de folates pourrait masquer les symptômes d'une carence en vitamine B₁₂.

Les carences en folates pourraient augmenter la toxicité du méthotrexate.

Radiothérapie

Le méthotrexate donné en concomitance avec la radiothérapie peut accroître le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

Hépatotoxines

Le potentiel d'augmentation de l'hépatotoxicité du méthotrexate lors de l'administration simultanée d'autres agents hépatotoxiques n'a pas été évalué. Par contre, une hépatotoxicité a été signalée dans certains cas. Par conséquent, les patients recevant un traitement concomitant de METOJECT avec d'autres agents potentiellement hépatotoxiques (par exemple, léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) devraient être étroitement surveillés pour repérer un risque accru d'hépatotoxicité.

Cytarabine et autres agents cytotoxiques

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

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

La consommation d'alcool avec METOJECT est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas été spécifiquement étudiés.

Certains effets du méthotrexate (p. ex., les étourdissements et la fatigue) peuvent nuire à la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde :

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Psoriasis :

Schémas posologiques de départ recommandés :

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

La posologie de chaque schéma peut être graduellement modifiée pour obtenir une réponse clinique optimale; on ne devrait normalement pas dépasser 25 mg/semaine.

Lorsqu'une réponse clinique optimale est obtenue, le schéma posologique devrait être réduit à la plus petite dose efficace pour la plus grande période de repos.

Polyarthrite rhumatoïde :

Schémas posologiques de départ recommandés :

La posologie de chaque schéma peut être graduellement modifiée pour obtenir une réponse clinique optimale; on ne devrait généralement pas dépasser une dose hebdomadaire totale de 20 mg.

La réponse au traitement débute généralement entre trois à six semaines après le début du traitement et peut continuer à s'améliorer durant 12 semaines ou plus. Lors de l'atteinte du résultat

thérapeutique voulu, le schéma posologique devrait être réduit graduellement à la dose d'entretien efficace la plus faible. La durée optimale du traitement est inconnue; des données restreintes provenant d'études de longue durée révèlent que l'amélioration clinique initiale s'est maintenue pendant au moins 2 ans au fil du traitement.

Populations particulières

Insuffisance rénale : Le méthotrexate est excrété en grande partie par les reins, donc, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir l'accumulation du médicament. Le tableau ci-dessous fournit les doses de départ recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster davantage la posologie en raison de la grande variabilité pharmacocinétique entre les sujets. METOJECT est contre-indiqué chez les patients atteints de grave insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Tableau 1 : Ajustements de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	% de la dose normale à administrer
>80	Dose complète
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, (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Enfants**).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : En raison d'une diminution de la fonction hépatique et rénale, ainsi que des réserves réduites de folates chez les personnes âgées, on doit envisager des doses relativement faibles (surtout pour les indications d'arthrite rhumatoïde et de psoriasis) et ces patients devraient être surveillés étroitement pour déceler tout signe précoce de toxicité. Voir le **Tableau 1** pour les doses réduites chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Dose oubliée

Si une dose prévue est oubliée, communiquez avec votre médecin pour les instructions à suivre.

SURDOSAGE

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

Interrompre ou réduire l'usage du médicament au moindre signe d'ulcération ou de saignement, de diarrhée ou d'une dépression marquée du système hématopoïétique. L'usage de la leucovérine est indiqué pour diminuer la toxicité et pour contrecarrer les effets d'un surdosage de méthotrexate. L'administration de leucovérine devrait être effectuée le plus rapidement possible. Plus l'intervalle entre l'administration du méthotrexate et de la leucovérine s'agrandit, moins cette dernière sera

efficace pour contrecarrer les effets de la toxicité. La surveillance du taux de méthotrexate sérique est essentielle pour déterminer la dose et la durée optimale de l'administration de la leucovorine.

En cas de surdosage majeur, une hydratation et une alcalinisation urinaire pourraient être indiquées pour prévenir la précipitation du méthotrexate ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Généralement, il n'a pas été prouvé que l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale pouvait améliorer l'élimination du méthotrexate. Cependant, une clairance efficace du méthotrexate a été signalée lors du recours à l'hémodialyse intermittente critique à l'aide d'un dialyseur à haut débit.

Des rapports de cas ont été publiés concernant le recours à un traitement par carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse pour accélérer la clairance du méthotrexate en cas de surdosage.

Pour la prise en charge d'un possible surdosage, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste des folates.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase, l'enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Le tétrahydrofolate doit être régénéré par le biais d'une réaction catalysée par la dihydrofolate-réductase, afin que le pool intracellulaire des dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate, nécessaire à la biosynthèse nucléotidique de thymidylate et de purines, soit maintenu. L'inhibition de la dihydrofolate-réductase par les antagonistes des folates (méthotrexate) mène à une déficience du pool cellulaire de thymidylate et de purines ainsi qu'à une baisse de la synthèse d'acides nucléiques. Par conséquent, le méthotrexate entrave la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi que la réplication cellulaire.

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

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

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

Le méthotrexate démontre une activité immunodépressive. Cela pourrait être causé par l'inhibition de la multiplication des lymphocytes. Les mécanismes d'action du médicament dans le cadre de la gestion de la polyarthrite rhumatoïde sont inconnus, bien que les mécanismes suggérés incluent les effets immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires.

Dans le cas du traitement du psoriasis, le taux de production des cellules épithéliales de la peau augmente de manière plus significative que pour la peau normale. Cette différence en matière de taux de prolifération constitue la base de l'utilisation du méthotrexate pour maîtriser le psoriasis.

Pharmacocinétique

Absorption : Le méthotrexate est généralement complètement absorbé après administration parentérale, et après injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales surviennent en 30 à 60 minutes.

Distribution : Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, et les concentrations les plus élevées sont observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. Le méthotrexate sérique est environ 50 % lié aux protéines. Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution initial 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). Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration parentérale.

Métabolisme : À faible dose, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme significatif; après un traitement à doses élevées, le méthotrexate est métabolisé par le foie et les cellules sous forme de polyglutamate, qui peut être reconverti en méthotrexate par les enzymes hydrolases.

Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et thymidylate synthase. Des petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pour de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses normalement prescrites. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de 3 à 5 fois moins élevée que celle de son composé d'origine.

Excrétion : L'excrétion rénale est la voie d'élimination principale et dépend de la dose et de la voie d'administration. La clairance totale est d'en moyenne 12 L/h, avec une variation interindividuelle considérable. L'excrétion des doses quotidiennes uniques est effectuée par les reins, pour une quantité de 80 % à 90 % dans les 24 premières heures. Les doses quotidiennes répétées entraînent des concentrations sériques plus élevées et une certaine rétention du méthotrexate pour chaque période de 24 heures, ce qui peut causer une accumulation du

médicament dans les tissus. Les cellules du foie semblent retenir une certaine quantité du médicament durant de longues périodes, même après une dose unique. Le méthotrexate est retenu en présence d'une atteinte de la fonction rénale et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les tissus dans de telles conditions. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration parentérale.

La demi-vie terminale signalée du méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures pour les patients qui reçoivent un traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Le taux de clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement à de fortes doses.

Affections et populations particulières

Femmes allaitantes : Le méthotrexate a été détecté dans le lait maternel humain et son usage est contre-indiqué durant l'allaitement. Le plus haut rapport de concentration lait maternel-plasma atteint était de 0,08 pour 1.

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 : Puisque l'excrétion rénale du méthotrexate est la principale voie d'élimination avec 80 % à 90 % des doses quotidiennes uniques de méthotrexate excrétées par les reins en dedans de 24 heures, en présence d'une fonction rénale altérée, le méthotrexate est retenu et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les cellules tissulaires. Ainsi, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir une accumulation du médicament.

Insuffisance hépatique : L'excrétion hépatique du méthotrexate est une voie d'élimination mineure. Toutefois, les cellules hépatiques semblent retenir certaines quantités du médicament pour de longues périodes, même après une seule dose thérapeutique. Une attention particulière est indiquée en présence de lésions hépatiques préexistantes ou d'insuffisance de la fonction hépatique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver dans un endroit sécuritaire hors de portée des enfants.

Conserver METOJECT entre 15 et 25 °C. Conserver à l'écart de la lumière. On recommande de laisser la seringue dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

Manipulation et élimination sécuritaires : De bonnes pratiques médicales minimiseront l'exposition des personnes impliquées dans la manipulation fréquente du médicament comme indiqué ci-dessous :

Manipulation :

Le méthotrexate n'a pas de propriétés vésicantes et ne démontre pas de toxicité aiguë lorsqu'il entre en contact avec la peau ou les muqueuses. Cependant, les personnes qui doivent manipuler des médicaments cytotoxiques devraient éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules en suspension dans l'air.

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

METOJECT (méthotrexate injectable) à 10 mg/mL en solution injectable est offert en seringues préremplies à usage unique. Les ingrédients non médicaux incluent le chlorure de sodium, l'hydroxyde de sodium et l'eau.

METOJECT est offert comme suit :

*Seringue de 1 ml contenant 0,75 ml de solution injectable équivalent à 7,5 mg de méthotrexate

Toutes les seringues sont offertes en boîtes de 1, 5 ou 10 seringues préremplies à usage unique. Chaque boîte contenant une seringue renfermera également une aiguille à utiliser avec METOJECT. L'aiguille hypodermique stérile est de marque Sterican^{MD} et est destinée à un usage unique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

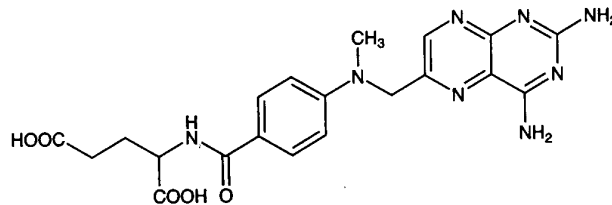
Substance médicamenteuse

Nom propre : Méthotrexate

Nom chimique : Acide (N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridiny]méthyl]méthylamino]benzoyl]-L-glutamique

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : poudre cristalline jaune à brun orangé. Ne contient pas plus de 12 % d'eau. Le méthotrexate est un mélange d'acide 4-amino-10-méthylfolique et de composés étroitement apparentés équivalents à au moins 94,0 % de $C_{20}H_{22}N_8O_5$ calculé selon la base anhydre. La solution parentérale est préparée à l'aide du sel sodique, mais l'activité est toujours exprimée selon l'acide.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'humain

Absorption :

Le méthotrexate est généralement complètement absorbé après injection par voie parentérale. Après l'injection intramusculaire, la concentration sérique maximale est atteinte en 30 à 60 minutes.

Distribution :

Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution initial 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). Le méthotrexate se trouve en concurrence avec des folates réduits en matière de transport actif à travers les membranes par un processus de transport à un seul vecteur. À des concentrations sériques micromolaires supérieures à 100, la diffusion passive devient une voie importante par laquelle on peut obtenir des concentrations intracellulaires efficaces. Le méthotrexate sérique est environ 50 % lié aux protéines. Des études menées en laboratoire démontrent qu'il peut être déplacé de l'albumine sérique par différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration par voie parentérale.

Chez les chiens, les concentrations de liquide synovial après l'administration orale étaient plus élevées dans les articulations inflammées que dans les articulations saines. Bien que les salicylates n'aient pas inhibé la pénétration, le traitement antérieur à la prednisone a ramené le taux de pénétration du médicament dans les articulations enflammées à celui mesuré dans les articulations saines.

Métabolisme :

Après son absorption, le méthotrexate est métabolisé par le foie et les cellules sous forme de polyglutamate, qui peut être reconverti en méthotrexate par les enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et thymidylate synthase. Des petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pour de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses normalement prescrites. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de 3 à 5 fois moins élevée que celle de son composé d'origine.

Demi-vie :

La demi-vie terminale signalée du méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures pour les patients qui reçoivent un traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Excrétion :

L'excrétion rénale est la voie d'élimination principale et dépend de la dose et de la voie d'administration. En cas d'administration intraveineuse, 80 % à 90 % de la dose administrée sont excrétés inchangés dans les 24 heures. L'excrétion biliaire est limitée, ne correspondant qu'à 10 % ou moins de la dose administrée. La recirculation entérohépatique du méthotrexate a été proposée.

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire en raison de la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients atteints de psoriasis recevant des doses entre 7,5 et 30 mg. Une insuffisance rénale ainsi que l'emploi simultané d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles font aussi l'objet d'une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter les concentrations sériques de méthotrexate de manière significative. Une corrélation excellente a été remarquée entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

Le taux de clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement à de fortes doses. On a identifié le ralentissement de la clairance du médicament comme l'un des principaux facteurs responsables de sa toxicité. On a supposé que la toxicité du méthotrexate en ce qui concerne les tissus normaux dépendrait davantage de la durée de l'exposition au médicament que de la concentration sérique maximale. Lorsqu'un patient présente un ralentissement de l'élimination du médicament causé par une atteinte de la fonction rénale, un épanchement dans un troisième espace ou une autre raison, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent demeurer élevées durant une période prolongée.

Le potentiel de toxicité entraîné par provenant de schémas posologiques à doses élevées ou du retard de l'excrétion du médicament est réduit par l'administration de leucovorine calcique pendant la phase finale de l'élimination plasmatique du méthotrexate. La surveillance pharmacocinétique des concentrations sériques de méthotrexate peut aider à repérer les patients exposés à des risques élevés de toxicité et aider à ajuster correctement la dose de leucovorine.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë (DL_{50}) du méthotrexate chez les souris est de 65 à 70 mg/kg par voie intraveineuse et de 45 à 90 mg/kg par voie intrapéritonéale. La dose de 50 mg/kg s'est révélée mortelle chez le chien. Après une seule dose, les principales cibles du méthotrexate étaient le système hématolymphopoiétique et le tube digestif.

La toxicité orale aiguë (DL_{50}) chez les rats est de 180 mg/kg, de 58 mg/kg par voie sous-cutanée et de 80 à 464 mg/kg par voie intrapéritonéale. 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 hématolymphopoiétique, le tube digestif, les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate administré de façon prolongée a augmenté avec l'âge.

Une étude de 22 mois sur le potentiel cancérigène chez les rats a démontré que des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/kg/jour de méthotrexate données cinq jours par semaine aux deux semaines n'avait que peu ou pas d'effet. On en a conclu que le méthotrexate ne semble pas avoir d'effet toxique lorsque des doses habituellement mortelles sont administrées selon un schéma posologique intermittent comportant une période de repos de neuf jours. Par exemple, une dose quotidienne de 0,4 mg/kg est normalement mortelle chez les chiens et les rats lorsqu'elle est administrée durant au plus deux semaines; lorsque l'on administre des doses de 0,5 mg/kg et de 0,4 mg/kg

respectivement, cinq jours par semaine aux deux semaines durant trois mois pour les chiens et dix mois pour les rats, on a constaté que ces doses n'entraînaient pratiquement aucune toxicité.

Le méthotrexate est souvent employé en milieu clinique en doses presque toxiques entraînant une grave diminution de toutes les composantes cellulaires sanguines. Une surveillance constante est recommandée et les signes d'ulcération gastro-intestinale et de saignement, incluant les saignements buccaux, d'aplasie médullaire, plus particulièrement des globules blancs, ainsi que l'alopécie sont des signes de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

La toxicité causée par le méthotrexate à la moelle osseuse et à 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). En ce qui concerne la moelle osseuse et le tractus gastro-intestinal, on a déterminé que le facteur de temps critique était de 42 heures et que la concentration plasmatique critique était de $2 \times 10^{-8}M$. On doit surpasser ces deux facteurs pour remarquer l'effet toxique sur ces organes.

Les doses de méthotrexate entraînant une hausse de la concentration plasmatique au-dessus de $2 \times 10^{-8}M$ durant plus de 42 heures seront toxiques autant pour la moelle osseuse que pour le tractus gastro-intestinal. On peut réduire cette toxicité à l'aide d'une administration appropriée de leucovorine calcique.

Le méthotrexate peut être hépatotoxique, particulièrement à fortes doses durant un traitement prolongé. Des cas d'atrophie hépatique, de nécrose, de cirrhose, de stéatose hépatique et de fibrose périporte ont été signalés.

RÉFÉRENCES

Chimiothérapie antinéoplasique

1. Cannon GW. Pulmonary Toxicity of Methotrexate. In: William S. Wilke eds. Methotrexate Therapy in Rheumatic Disease. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Ave., New York, N.Y. 10016. 1989; 243-260.
2. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 29th Edition. James E.F. Reynolds ed. London Pharmaceutical Press 1989.
3. Evans AE, D'Angelo GJ, and Mitus A. Central Nervous System Complications of Children with Acute Leukemia. An Evaluation of Treatment Methods. J Pediat. 1964; 6:94-96.
4. Hertz R, Lewis J Jr., and Lipsett MB. Five Years' Experience with the Chemotherapy of Metastatic Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumours in Women. Amer J Ob Gyn. 1961; 82:631-640.
5. Li MC. Trophoblastic Disease: Natural History, Diagnosis and Treatment. Ann. Int. Med. 1971; 74:102-112.
6. Krivit W, et al. Induction of Remission in Acute Leukemia of Childhood by Combination of Prednisone and either 6-mercaptopurine or Methotrexate. J Pediat. 1966; 68:965-968.
7. Acute Leukemia Group B.: Acute Lymphocytic Leukemia in Children. JAMA. 1969; 207:923-928.
8. Burchenal JH. Chemotherapy for Leukemia. Postgrad. Med. 1970; 48:164-168.
9. Ziegler JL, et al. Treatment of Burkitt's Tumour with Cyclophosphamide. Cancer. 1970; 26:474-484.
10. Hryniuk WM and Bertino JR. Treatment of Leukemia with Large Doses of Methotrexate and Folinic Acid: Clinical Biochemical Correlates. J Clin Invest. 1969; 48:2140-2155.
11. Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, and Freireich EJ. Hepatotoxic Effects of Methotrexate. Cancer. 1966; 19:600-606.
12. Dixon RL, Henderson ES, and Rall DP. Plasma Protein Binding of Methotrexate and its Displacement by Various Drugs. Fed. Proc. 1965; 24:454.
13. Pitman SW and Frei E. Weekly Methotrexate-Calcium Leucovorin rescue: Effect of alkalinization on nephrotoxicity: Pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS Non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat Repts. 1977; 61(4):695-701.
14. Rooney TW, Furst De. Comparison of toxicity in Methotrexate (MTX) treated rheumatoid arthritis (RA) patients also taking aspirin (ASA) or other NSAID. Abstract. Arthritis Rheum 29 Suppl 4:S76.

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

Chimiothérapie pour le psoriasis

23. Roenigk HH Jr, Maibach HI, et Weinstein GD. Use of Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1972; 105:363-365.
24. Roenigk HH Jr, Bergfeld WF, et Curits GH. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses. Arch Derm. 1969; 99:86-93.
25. Rees RB, Bennett JH, Maibach HI, et Arnold HL. Methotrexate for Psoriasis. Arch Derm. 1971; 103:33-38.
26. Roenigk HH Jr, Maibach HI, et Weinstein GD. Methotrexate Therapy for Psoriasis. Arch Derm. 1973; 108:35.
27. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. JAMA. 1973; 225:33412.
28. McDonald CJ et Bertino JR. Parenteral Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1969; 100:655-668.
29. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. Dermatology Digest. 1973; 12:49-53.

30. Weinstein GD et Velasco J. Selective Action of Methotrexate on Psoriatic Epidermal Cells. J of Investigative Dermatology. 1972; 59:121-127.
31. Coe RO et Bull FE. Cirrhosis Associated with Methotrexate Treatment of Psoriasis. JAMA. 1968; 206:1515-1520.
32. Weinstein CD, et coll. Cooperative Study. Psoriasis-Liver Methotrexate Interactions. Arch Derm. 1973; 108:36-42.
33. Pearce HP et Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: An early sign of Methotrexate toxicity. Am Acad Dermatol. 1996; 35:835-838.

Interactions avec les AINS

34. Adams JD et Hunter GA. Drug interaction in psoriasis. Aust J Derm. 1976; 17:3940.
35. Bloom EJ, et coll. Delayed clearance (CL) of Methotrexate (MTX) associated with antibiotics and anti-inflammatory agents. Extrait, Clin Res. 1986; 34, No. 2:560A.
36. Daly H. et coll. Interaction between Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1986; 557.
37. Daly H, et coll. Methotrexate toxicity precipitated by azapropazone. Br J Derm. 1986; 114:733-735.
38. Doolittle GC, et coll. Early-onset pancytopenia in two patients with rheumatoid arthritis receiving low-dose Methotrexate. Extrait 15C, Art. Rheum 1987; 30:S19, 1 Suppl.
39. Ellison NM, et Servi RJ. Acute renal failure and death following sequential intermediate-dose Methotrexate and 5-FU: A possible adverse effect due to concomitant Indomethacin administration. Cancer Treat Reps. 1985; 69(3):342-343.
40. Gabrielli A, et coll. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lettre, Br Med J. 1987; 294:776.
41. Maiche AI. Acute renal failure due to concomitant action of Methotrexate and Indomethacin. Lettre, Lancet. 1986; 1390.
42. Mandel MA. The synergistic effect of salicylates on Methotrexate toxicity. Plastic and Reconstructive Surg. 1976; 733-737.
43. Singh RR, et coll. Fatal interaction between Methotrexate and Naproxen. Lettre, Lancet. 1986; 1390.
44. Thyss A, et coll. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between Methotrexate and Ketoprofen. Lancet. 1986; 256-258.

Interactions avec la radiothérapie

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

Hémodialyse

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

Général

47. Kremer JM, et coll. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis & Rheumatol*. 1994; 37(3):316-328.
48. Goodman TA, et coll. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1994; 20(2):513-28.
49. Tett SE, et coll. Use of Methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. *Drugs & Aging*. 1996; 9(6):458-71.
50. Said S, et coll. Systemic treatment: Methotrexate. *Clinics in Dermatology*. 1997; 15(5):781-97.
51. Evans WE, et coll. *Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring*, 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver WA, 1992.
52. Green JA, et coll. Drug interactions with cytotoxic agents. *Cancer Topics*. 1990; 7(11); 126-128.
53. Nierenberg W, et coll. Toxic reaction to Methotrexate in a patient receiving penicillin and furosemide: a possible interaction. *Arch-Dermatol*. 1983; 119(6): 449-50.
54. Squire EN, et coll. Unexpected adverse effects of Methotrexate (MTX) when used in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy-Asthma-Immunol*. 1996; 76(1):106 (Abs).
55. Glynn Barnhart AM, et coll. Effect of low-dose Methotrexate on the deposition of glucocorticoids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88(2):180-86.
56. Glynn Barnhatt AM, et coll. Effect of Methotrexate on prednisolone and theophylline pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1990; 10(3):255.
57. Yokoo H, Nakazato Y, Harigaya Y, et.al. Massive myelinolytic leukoencephalopathy in a patient medicated with low-dose oral methotrexate for rheumatoid arthritis: an autopsy report. *Acta Neuropathol*. 2007;114:425-430.

58. Worthley S, McNeil J. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:335-337.
59. Renard D, Westhovens R, Vandebussche E, et.al. Reversible posterior leucoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol.* 2004;251:226-228.
60. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, et.al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol.* 2007;14:309-314.
61. Electronic communication from Yasuo Sugano, Labeling Group, PV Dept. Medical Affairs, WKK; 01 August 2008.
62. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-1099.
63. ^{Pr}Methotrexate (Methotrexate Tablets USP, Methotrexate Injection USP) Product Monograph. ©T.M. Wyeth, Pfizer Canada Inc., Licensee. Date of Revision: December 13, 2016. Submission Control Number: 198792.
64. ^{Pr}pms-Methotrexate (Methotrexate Tablets USP) Product Monograph. Date of Revision: August 24, 2017. Submission Control Number: 205553.
65. ^{Pr}Methotrexate Injection USP 10 mg/mL and 25 mg/mL Product Monograph. Pfizer Canada ULC. Date de révision : le 8 juillet 2019. Numéro de contrôle de la présentation : 224776.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

PrMETOJECT^{MD} (méthotrexate sodique)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre METOJECT. Le présent feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements concernant ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé, de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur METOJECT sont disponibles.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

METOJECT appartient à une catégorie de médicaments connue sous le nom d'antirhumatismaux. On peut l'administrer en doses faibles pour le traitement du psoriasis grave et de la polyarthrite rhumatoïde grave.

Effets de ce médicament :

METOJECT agit en bloquant une enzyme nécessaire à la survie des cellules de l'organisme. Il nuit ainsi à la croissance de certaines cellules, comme les cellules cutanées à croissance rapide dans le psoriasis. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, METOJECT agit sur les cellules inflammées à l'origine de l'enflure des articulations. Le traitement par METOJECT est employé pour maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde sans toutefois guérir ces maladies.

Circonstances selon lesquelles l'utilisation de ce médicament est déconseillée :

Ne prenez pas METOJECT si :

- Vous êtes allergique à toute composante du médicament
- Vous souffrez d'un trouble rénal grave.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous êtes enceinte. METOJECT peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes capables de procréer ne devraient pas commencer un traitement par METOJECT avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.
- Vous allaitez.
- Si vous avez le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, et l'un des états suivants :
 - L'alcoolisme (consommation excessive d'alcool)
 - Une maladie chronique du foie
 - Une immunodéficience (la résistance aux maladies infectieuses est alors réduite)
 - Un trouble sanguin

- Vous allez recevoir une anesthésie générale par protoxyde d'azote, également connu en tant que gaz hilarant.

Ingrédient médicinal :

Méthotrexate (meth-o-trex-ate).

Ingrédients non médicinaux :

Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau.

Formes posologiques :

METOJECT (solution injectable) est offert en seringues préremplies à usage unique.

METOJECT est offert comme suit :

1 seringue de 1 ml contenant 0,75 ml de solution injectable équivalent à 7,5 mg de méthotrexate

Toutes les seringues sont disponibles en boîtes de 1, 5 ou 10 seringues préremplies à usage unique. Chaque boîte d'une seringue contiendra également une aiguille unique à utiliser avec METOJECT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

METOJECT doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration de méthotrexate.

- METOJECT peut causer des réactions toxiques graves, parfois mortelles.
- METOJECT 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 METOJECT.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre METOJECT si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- Vous avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique à METOJECT.
- Vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Le méthotrexate peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître. Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par METOJECT et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament. Le méthotrexate est susceptible de provoquer une stérilité (infertilité) qui peut être permanente. Ne manquez pas d'en discuter avec votre médecin avant de prendre METOJECT. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant le

traitement par METOJECT.

- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Le méthotrexate peut causer de graves effets secondaires. N'allaitez pas pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous souffrez d'une maladie du rein.
- Vous êtes déshydraté, vous avez des vomissements fréquents ou de la diarrhée à répétition, ou vous transpirez beaucoup.
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- Vous avez des problèmes de poumon.
- Vous avez un problème de système immunitaire ou des infections.
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels que des vomissements, la diarrhée, des lésions ou une inflammation dans la bouche, un ulcère ou une colite (inflammation de l'intestin).
- Vous avez une maladie de peau.
- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.

METOJECT 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 lors de l'utilisation de ce médicament

- Ne prenez pas plus de METOJECT 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 METOJECT vous affecte puisqu'il peut causer des étourdissements et de la fatigue.
- Buvez plus de liquide pour prévenir les problèmes de rein.
- Faites analyser régulièrement votre sang pour réduire le risque d'infection ou de saignement. Le méthotrexate peut faire baisser le nombre de globules blancs, ce qui augmente le risque d'infection ou de saignement.
- Consultez votre médecin si vous avez besoin d'un vaccin. Les vaccins vivants peuvent causer de graves infections. Évitez les vaccins vivants et tout contact avec une personne ayant reçu un vaccin vivant, car votre capacité de lutter contre une infection (système

immunitaire) est amoindrie pendant le traitement par METOJECT.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Ne prenez pas METOJECT si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé protoxyde d'azote et aussi connu sous le nom de gaz hilarant. Ensemble, ces deux médicaments peuvent causer une myélodépression (c'est-à-dire une diminution de la production de cellules sanguines par la moelle des os), l'apparition d'ulcères dans la bouche, une inflammation de la bouche, une inflammation des reins et des lésions au système nerveux.

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique (ASA),
- les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine,
- les médicaments qui peuvent endommager le foie (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes),
- la phénylbutazone,
- la phénytoïne (pour traiter les crises convulsives),
- le probénécide,
- l'amphotéricine B (qui peut endommager les reins),
- certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinaamycine, le chloramphénicol,
- la théophylline,
- la mercaptopurine,
- l'acide folique ou l'acide folinique,
- la cytarabine et d'autres agents de chimiothérapie,
- la radiothérapie,
- la L-asparaginase (un médicament utilisé dans le traitement du cancer),
- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ce sont des médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à la sécrétion d'acide, tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole, et le pantoprazole,
- la pyriméthamine (un médicament antiparasitaire),
- le protoxyde d'azote (un gaz pour inhalation utilisé afin de prévenir la douleur durant certaines interventions médicales),
- l'amiodarone (un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque),
- les sulfamides hypoglycémifiants (des médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang),

- l'acide aminobenzoïque, les sulfonamides,
- les globules rouges concentrés (utilisés pour les transfusions de sang),
- la PUVAthérapie (qui utilise des rayons ultraviolets pour traiter des maladies de peau graves),
- le triamterène (un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle et réduire l'enflure).

UTILISATION ADEQUATE DE CE MEDICAMENT

Prenez METOJECT exactement comme prescrit par votre médecin. N'en prenez pas plus, ni moins, ni plus souvent qu'il ne vous l'a indiqué. La quantité exacte de médicament dont vous avez besoin a été déterminée soigneusement. En prendre trop pourrait augmenter vos risques de souffrir d'effets secondaires, alors qu'en prendre trop peu pourrait entraver l'amélioration de votre état. Consultez votre médecin si vous ne savez pas au juste comment prendre votre médicament.

- **On doit prendre METOJECT une fois par semaine; la dose prescrite est prise un seul jour de la semaine.**
- **Il ne doit jamais être pris tous les jours pour le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde.**
- **La prise de METOJECT 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 METOJECT 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 METOJECT et prenez-le ce jour-là chaque semaine.
- Chaque fois que vous faites exécuter votre ordonnance, vérifiez si la dose à prendre a changé.

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

Votre médecin risque de vous demander de boire plus d'eau lorsque vous prenez METOJECT afin que vous urinez plus abondamment. Cela vous aidera à éliminer le médicament de votre corps et à prévenir les problèmes de reins en faisant travailler ces derniers.

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

Posologie habituelle :

La dose de METOJECT varie d'un patient à l'autre. La dose employée peut varier selon plusieurs facteurs, y compris l'utilisation du médicament, la taille du patient et l'utilisation concomitante d'autres médicaments. Si vous prenez ou recevez METOJECT à la maison, suivez les instructions de votre médecin ou les directives imprimées sur l'étiquette. Consultez votre médecin si vous avez des questions concernant la posologie appropriée de METOJECT. Celui-ci pourrait réduire votre dose si vous avez des problèmes de reins.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional.

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

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié de prendre votre médicament au moment prévu, communiquez avec votre médecin pour savoir quoi faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus des effets désirés, les médicaments comme METOJECT peuvent entraîner des effets indésirables. Également, en raison de la manière dont ces médicaments agissent sur le corps, les effets indésirables pourraient ne pas survenir avant des mois ou des années après la prise du médicament. Ces effets à retardement peuvent inclure certains types de cancer comme la leucémie. Discutez de ces effets potentiels avec votre médecin.

METOJECT entraîne souvent des nausées et des vomissements. Même si vous vous sentez malade, ne cessez pas l'utilisation du médicament sans consulter votre médecin. Demandez-lui comment réduire ces effets.

Les effets secondaires les plus fréquents incluent :

- Malaise gastrique, maux de ventre, vomissements, nausée, perte d'appétit, vertiges, frissons et fièvre, diarrhées et aphtes dans la bouche ou sur les lèvres.
- Réduction du nombre de globules blancs. Peut également réduire votre résistance aux infections et augmenter vos chances de souffrir de feux sauvages, d'intoxication sanguine ou d'inflammation des vaisseaux sanguins.
- Fatigue

Effets secondaires peu fréquents :

- Maux de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, acouphène, douleurs oculaires, éruptions cutanées, augmentation de la sensibilité aux rayons du soleil ou perte de poids inexplicée.

- Réduction du nombre de cellules sanguines. Peut également augmenter les risques d'ecchymoses, de saignements ou de fatigue.
- Lésions pulmonaires.
- Atteinte au fœtus.
- Convulsions

Rarement, METOJECT peut causer d'autres effets secondaires, dont :

- Atteinte au foie et aux reins, douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner, douleur au bas du dos ou sur le côté, sang dans l'urine ou dans les selles, urine foncée
- Convulsions, vision brouillée, cécité passagère
- Somnolence, faiblesse
- Voix enrouée
- Vomissements sanguinolents, selles noires et visqueuses ou points rouges sur la peau
- Rougeur ou blanchissement de la peau, acné, furoncles, démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux
- Impuissance ou perte de libido, diminution de la fertilité, avortement
- Diabète, perte de densité osseuse, muscles et articulations endoloris
- Faible tension artérielle
- Ulcères gastro-intestinaux

Plus rarement :

- Éruption cutanée et autres troubles cutanés
- Cancer des glandes lymphatiques, mort subite.
- Réactions allergiques graves.
- Leucoencéphalopathie
- Lésions au cœur

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre ce médicament et demandez immédiatement une assistance médicale
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
abdominale, ou aphtes			
Maux de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes		√	
Inflammation des poumons : toux sèche (sans production de mucus) persistante, essoufflement et fièvre.		√	
Peu fréquent			√
Douleurs thoraciques, toux, essoufflement ou fièvre			√
Saignements ou ecchymoses inhabituels			√
Maux de tête intenses			√
Rare			√
Signes de réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, vertiges, urticaire, faiblesse, fréquence cardiaque élevée, essoufflement et enflure du visage, des lèvres ou de la langue			√
Douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner, douleur au bas du dos ou sur le côté, sang dans l'urine ou dans les selles, urine foncée		√	
Jaunissement des yeux ou de			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre ce médicament et demandez immédiatement une assistance médicale
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent			√
Diarrhée, vomissements, douleur			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre ce médicament et demandez immédiatement une assistance médicale
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
la peau			
Insuffisance rénale/ lésions aux reins (incapacité des reins à fonctionner normalement) : enflure des mains, des chevilles ou des pieds, nausées, vomissements; sang dans l'urine; variation de la fréquence ou du volume des mictions.			√
Fréquence inconnue			
Problèmes gastro-intestinaux : Grande douleur abdominale, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements, soif extrême, difficulté à uriner ou à déféquer			√
Problèmes liés au système nerveux central : Changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire			√
Syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) :			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre ce médicament et demandez immédiatement une assistance médicale
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			
Hémorragie alvéolaire : crachats de sang d'apparition subite			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez des effets secondaires inattendus lors de l'utilisation de METOJECT.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez METOJECT entre 15 °C et 25 °C à l'abri de la lumière directe. Évitez le gel. Toute solution inutilisée devrait être éliminée.
- Ne conservez pas de médicaments périmés ou de médicaments dont vous n'aurez plus besoin. Assurez-vous que tout médicament éliminé demeure hors de portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : Le dépliant RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR fournit les tout derniers renseignements disponibles au moment de l'impression.

Vous pouvez obtenir les renseignements les plus récents, le présent document ainsi que la monographie complète à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Medexus inc. au : 1 877 MEDEXUS

Ce feuillet a été préparé par :

Medexus inc.
Bolton, Ontario L7E 1K1

Date de révision : le 22 mai 2020