

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-METHOTREXATE

Méthotrexate, comprimés USP

2,5 mg de méthotrexate (sous forme de méthotrexate disodique)

Code ATC : L01BA01

Antimétabolite

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9 Canada

Date de préparation :
30 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 241758

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	29
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ÉTUDES CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE.....	34
RÉFÉRENCES.....	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS	41

Pr APO-METHOTREXATE
Méthotrexate, comprimés USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 2,5 mg de méthotrexate (sous forme de méthotrexate disodique)	Cellulose microcristalline, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-METHOTREXATE (méthotrexate disodique) est indiqué dans le traitement de maladies néoplasiques :

- Choriocarcinome : méthotrexate en chimiothérapie unique ou en association avec d'autres médicaments.
- Leucémie lymphoblastique aiguë, comme traitement d'entretien.
- Cancer de la tête et du cou, en association avec d'autres chimiothérapies.
- Métastases d'origine inconnue, comme chimiothérapie palliative d'association.
- Lymphome de Burkitt.
- Lymphome à un stade avancé chez l'enfant (stades III et IV, système de stadification de l'hôpital St. Jude de recherche pour enfants).
- Mycosis fongoïde (lymphome T cutané) avancé.

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

- psoriasis ou rhumatisme psoriasique invalidant grave,
- polyarthrite rhumatoïde invalidante grave,
- arthrite séronégative invalidante grave.

Dans le traitement du psoriasis, l'emploi d'APO-METHOTREXATE devrait être réservé aux cas graves, récalcitrants et invalidants de psoriasis, qui ne répondent pas bien à d'autres formes de traitement et uniquement lorsque le diagnostic de la maladie a été établi après une consultation auprès d'un dermatologue.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La pharmacologie clinique de méthotrexate disodique n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale, ainsi que les réserves de folates, sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler de façon précoce tout signe de toxicité.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants, sauf pour la chimiothérapie du cancer. Par conséquent, APO-METHOTREXATE ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

CONTRE-INDICATIONS

APO-METHOTREXATE est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient contenu dans la préparation ou le contenant (pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et ne devrait être utilisé dans le traitement de maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus;
- chez les femmes en âge de procréer jusqu'à ce que toute possibilité de grossesse ait été exclue;
- chez les mères qui allaitent;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, d'une maladie hépatique alcoolique ou d'une maladie hépatique chronique;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou confirmés par le laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes comme une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une anémie grave;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris une maladie rénale au stade terminal, avec ou sans dialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Populations particulières et DOSAGE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).
- en cas d'anesthésie par l'oxyde de diazote (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins ayant des connaissances pertinentes et de l'expérience sur le traitement par un antimétabolite sont habilités à utiliser APO-METHOTREXATE en raison de la possibilité de réactions toxiques graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- On a signalé des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). Par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer jusqu'à ce que toute possibilité de grossesse ait été 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 convient d'insister auprès des patients atteints 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 entraîner une toxicité mortelle.

À cause des possibilités de réactions toxiques graves (qui peuvent être mortelles), le méthotrexate ne doit être utilisé que pour le traitement de maladies néoplasiques (selon les indications), ou chez les patients atteints de formes graves, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde qui répondent mal à d'autres formes de traitement. Le médecin doit informer le patient des risques d'un tel traitement et le patient doit être sous la surveillance constante d'un médecin.

Les effets toxiques peuvent être liés en fréquence et en gravité à la dose ou à la fréquence d'administration; ils ont cependant été observés à toutes les doses de médicament. Comme ils peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, il est nécessaire de surveiller de près les patients traités par le méthotrexate. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés de façon précoce. Lorsque de tels effets apparaissent, on doit réduire la dose du médicament ou cesser le traitement et apporter les mesures correctrices appropriées. Ces mesures peuvent comprendre, au besoin, l'utilisation de la leucovorine calcique et/ou une hémodialyse intermittente de courte durée, avec un dialyseur à débit élevé (voir SURDOSAGE). Si le traitement par le méthotrexate est réinstauré, cela doit être fait avec précaution; on doit évaluer avec soin la nécessité de poursuivre le traitement et redoubler de vigilance face à la possibilité d'une récurrence de la toxicité.

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

Le méthotrexate quitte lentement le troisième compartiment (p. ex. épanchement pleural et ascite). Il en résulte une demi-vie plasmatique terminale prolongée du médicament et l'apparition de signes de

toxicité inattendus. Chez les patients dont l'accumulation de méthotrexate dans le troisième compartiment est importante, il est recommandé d'évacuer le liquide avant le traitement et de surveiller les concentrations plasmatiques de méthotrexate.

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

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

- les concentrations du médicament dépassant les concentrations excessives (2×10^{-8} mol/L [0,02 μ mole]) pendant plus de 42 heures peuvent annoncer une toxicité importante;
- la toxicité peut être minimisée par une administration appropriée de leucovorine calcique.

L'administration de méthotrexate en concomitance avec une radiothérapie augmente peut-être le risque de nécrose des tissus mous ou d'ostéonécrose.

On doit utiliser APO-METHOTREXATE avec une extrême prudence en présence d'une débilité.

Cancérogénicité 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.

On n'a mené aucune étude contrôlée chez l'humain visant à montrer l'existence d'un risque de néoplasie associé à l'emploi du méthotrexate. Bon nombre d'études chez l'animal ont évalué le pouvoir cancérogène du méthotrexate, mais n'ont abouti à aucun résultat concluant. Bien qu'on ait observé que le méthotrexate endommage les chromosomes des cellules somatiques chez l'animal et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, la portée clinique de ces observations demeure incertaine. L'évaluation du pouvoir cancérogène du méthotrexate est rendue compliquée par des données probantes contradictoires d'un risque accru d'apparition de certaines tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il faut donc évaluer les avantages d'APO-METHOTREXATE et ce risque potentiel avant d'administrer le médicament seul ou en association, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte (voir TOXICOLOGIE).

Tractus gastro-intestinal

En présence de vomissements, de diarrhée ou d'une stomatite entraînant une déshydratation, il faut interrompre le traitement par APO-METHOTREXATE jusqu'au rétablissement du patient. La présence de diarrhée et de stomatite ulcéreuse requiert l'interruption du traitement, à défaut de quoi une entérite hémorragique et la mort par perforation intestinale pourraient survenir. APO-METHOTREXATE doit être utilisé avec une extrême prudence en présence d'un ulcère gastro-duodéal ou d'une colite ulcéreuse.

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

Hématologie

Il faut utiliser APO-METHOTREXATE avec prudence chez des patients dont la fonction de la moelle osseuse est altérée, qui sont traités en concomitance par une radiothérapie à champ étendu ou qui l'ont été dans le passé. Le méthotrexate peut provoquer une dépression marquée de la moelle osseuse avec l'anémie qui en découle, d'anémie aplasique, de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombocytopénie. Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (n = 128), une leucopénie (numération leucocytaire < 3 000/mm³) a été observée chez 2 patients, une thrombocytopénie (numération plaquettaire < 100 000/mm³) chez 6 patients et une pancytopenie chez 2 patients.

Dans les cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, on doit arrêter immédiatement le traitement par APO-METHOTREXATE si la numération globulaire baisse de façon significative. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut poursuivre le traitement par APO-METHOTREXATE seulement si ses avantages potentiels compensent le risque de myélosuppression grave. Les patients présentant une granulocytopenie profonde et une fièvre élevée doivent être évalués immédiatement et nécessitent habituellement un traitement par un antibiotique à large spectre administré par voie parentérale.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le méthotrexate a un pouvoir d'hépatotoxicité aiguë (taux de transaminases élevés) et chronique (fibrose et cirrhose). Dans les cas aigus, on observe souvent des élévations des enzymes hépatiques après l'administration de méthotrexate. Ces élévations ne commandent habituellement pas une modification du traitement. Elles sont en général passagères et asymptomatiques et ne semblent pas prédictives de la manifestation subséquente d'une hépatopathie. Des anomalies hépatiques persistantes et/ou une diminution de la sérum-albumine peuvent être des indicateurs d'une hépatotoxicité grave. La toxicité chronique peut être mortelle; en général, elle a eu lieu après une utilisation prolongée (habituellement de 2 ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 g. La biopsie hépatique effectuée après une utilisation prolongée du méthotrexate révèle souvent des changements histologiques, et on a signalé des cas de fibrose et de cirrhose; les lésions causées par cette dernière ne sont pas toujours précédées par des symptômes ou des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique chez la population atteinte de psoriasis. On recommande habituellement l'exécution périodique de biopsies hépatiques chez les patients atteints de psoriasis qui reçoivent un traitement à long terme. Dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, des anomalies persistantes dans les tests de la fonction hépatique peuvent précéder l'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose. Dans les études menées auprès de patients psoriasiques, l'hépatotoxicité a semblé dépendre de la dose cumulative totale et s'intensifier en présence d'alcoolisme, d'obésité, de diabète et d'un âge avancé. On n'en a pas encore déterminé le taux d'incidence précis; on ne connaît pas la vitesse de progression

ni le taux de réversibilité des lésions. Des précautions particulières sont indiquées en présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistantes.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation d'hépatites B ou C, ce qui s'est parfois soldé par un décès. Dans certains cas, l'hépatite B s'est réactivée après l'arrêt du méthotrexate. Avant d'instaurer un traitement par APO-METHOTREXATE, on doit déterminer s'il y a infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C au moyen d'une évaluation clinique et d'épreuves de laboratoire. APO-METHOTREXATE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique ou active.

Dans les cas de psoriasis, on doit effectuer des tests des lésions hépatiques et de la fonction hépatique, y compris des mesures du taux d'albumine sérique et du temps de Quick, plusieurs fois avant l'administration du méthotrexate, mais les résultats sont souvent normaux même face à l'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose. Ces lésions pourraient n'être détectables que par biopsie. On recommande habituellement d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant ou peu de temps après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) après une dose totale cumulative de 1,5 g; et 3) après toute dose supplémentaire de 1,0 à 1,5 g. Une fibrose modérée ou toute forme de cirrhose entraînent normalement l'arrêt du traitement; une fibrose bénigne impose une biopsie 6 mois plus tard. Des observations histologiques relativement bénignes comme des modifications du tissu adipeux ou une inflammation portale de faible grade sont relativement courantes avant le traitement. Bien que ces changements légers ne justifient habituellement pas d'éviter ou d'arrêter le traitement par APO-METHOTREXATE, il n'en demeure pas moins que ce dernier doit être utilisé avec prudence.

L'expérience clinique sur des maladies hépatiques en concomitance avec la polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais on devrait prévoir les mêmes facteurs de risque. Les tests de la fonction hépatique ne sont habituellement pas des prédicteurs fiables de modifications histologiques chez cette population de patients.

Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé lors d'un premier traitement par le méthotrexate et la durée croissante du traitement ont été signalés comme des facteurs de risque d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes dans les tests de la fonction hépatique peuvent précéder l'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par APO-METHOTREXATE doivent faire l'objet de tests de la fonction hépatique au départ et à intervalles périodiques de 4 à 8 semaines. Une biopsie du foie doit être réalisée avant le traitement, chez les patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool, d'anomalies persistantes dans les tests de la fonction hépatique ou d'hépatite B ou C chronique. Pendant le traitement, il faut effectuer une biopsie du foie en présence d'anomalies persistantes dans les tests de la fonction hépatique ou s'il y a une diminution du taux d'albumine sérique en dessous de la plage normale (dans les cas de polyarthrite rhumatoïde bien maîtrisée).

Si les résultats d'une biopsie hépatique montrent de légères modifications (de grade I, II ou IIIa de Roenigk), on peut continuer le traitement par APO-METHOTREXATE et surveiller l'évolution de l'état du patient selon les recommandations qui précèdent. Dans les cas où un patient présente de façon constante des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et refuse une biopsie du foie, ou dans le cas où la biopsie du foie indique des modifications modérées ou graves (grade IIIb ou IV de Roenigk), il faut arrêter le traitement par APO-METHOTREXATE.

On a fait état d'une expérience combinée menée auprès de 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont les biopsies du foie ont été faites avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1 500 mg) et auprès de 714 patients dont les biopsies n'ont été faites que pendant le traitement. On constate 64 cas (7 %) de fibrose et un cas (0,1 %) de cirrhose. Sur les 64 cas de fibrose, 60 ont été jugés comme étant légers. La coloration de la réticuline est plus sensible en cas de fibrose précoce et son utilisation pourrait faire augmenter le nombre de cas. On ignore si une utilisation encore plus longue du méthotrexate augmenterait ces risques.

Système immunitaire

APO-METHOTREXATE doit être utilisé avec une extrême prudence en présence d'une infection active, et il est contre-indiqué chez les patients dont le syndrome d'immunodéficience est manifeste ou appuyé par des résultats de laboratoire probants (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'immunisation risque d'être inefficace si elle est réalisée pendant un traitement par le méthotrexate. L'immunisation au moyen de vaccins à base de virus vivant n'est généralement pas recommandée. De rares cas d'hypogammaglobulinémie ont été signalés.

Système nerveux

Des cas de leucoencéphalopathie ont été enregistrés après l'administration du méthotrexate par voie intraveineuse à des patients qui avaient été soumis à une irradiation craniospinale. Une neurotoxicité grave, se manifestant souvent comme des crises convulsives focales ou généralisées, a été signalée avec une augmentation inattendue de la fréquence chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë qui avaient reçu du méthotrexate par voie intraveineuse (1 g/m²). On a souvent observé des patients symptomatiques présentant une leucoencéphalopathie et/ou des calcifications micro-angiopathiques dans les études d'imagerie diagnostique.

Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez des patients atteints d'un ostéosarcome et ayant reçu des doses élevées et répétées de méthotrexate avec la leucovorine en médicament de secours, même sans en l'absence 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 d'APO-METHOTREXATE ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet.

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

On a signalé des cas d'effets indésirables neurologiques graves, allant des maux de tête à la paralysie, le coma et un pseudo-accident vasculaire cérébral, surtout chez des enfants et des adolescents qui avaient reçu du méthotrexate en association avec de la cytarabine administrée par voie intraveineuse.

Fonction rénale

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, y compris une maladie rénale au stade terminal, avec ou sans dialyse (voir CONTRE- INDICATIONS et DOSAGE ET ADMINISTRATION, Populations particulières). Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère et modérée, le traitement par le méthotrexate doit être instauré avec des précautions extrêmes et à une dose réduite, car une insuffisance rénale prolongera la période d'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate peut causer des dommages aux reins qui peuvent mener à une insuffisance rénale aiguë. Les doses élevées de méthotrexate utilisées pour le traitement de l'ostéosarcome peuvent causer des dommages aux reins pouvant mener à une insuffisance rénale. La néphrotoxicité est due principalement à la précipitation du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Pour garantir une administration sécuritaire du médicament, il est essentiel de porter une attention particulière à la fonction rénale, notamment une hydratation adéquate, l'alcalinisation des urines et la mesure des taux de méthotrexate et de créatinine sériques.

Des cas de néphrites ont été signalés lors d'une administration concomitante avec de l'oxyde de diazote, dans le cadre d'une anesthésie, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Fonction respiratoire

Une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, y compris une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constitue une lésion potentiellement dangereuse, qui peut survenir à tout moment pendant le traitement et qui a été signalée à de faibles doses. Elle n'est pas toujours totalement réversible et des décès ont été signalés. Des cas d'épanchement pleural, accompagné ou non d'une pneumonie interstitielle, ont aussi été signalés à différents moments pendant un traitement à faibles doses. Des symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou une pneumonie non spécifique survenant au cours d'un traitement par le méthotrexate peuvent indiquer une lésion potentiellement dangereuse et nécessiter l'interruption du traitement et un examen approfondi. Bien que les signes cliniques chez le patient typique atteint d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate soient variables, ceux-ci comprennent la fièvre, la toux, une dyspnée, une hypoxémie et une infiltration apparaissant sur la radiographie; une infection (notamment une pneumonie) doit être exclue. Cette lésion peut survenir à toutes les doses.

Des infections opportunistes potentiellement mortelles, particulièrement une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent également survenir lors d'un traitement par le méthotrexate. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être envisagée.

Un cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire a été signalé suite à l'utilisation du méthotrexate. Cet événement peut également être associé à une vascularite et à d'autres comorbidités. Des investigations rapides doivent être envisagées lorsqu'une hémorragie alvéolaire pulmonaire est soupçonnée afin de confirmer le diagnostic.

Fonction sexuelle/reproduction

Le méthotrexate entraîne une embryotoxicité, des avortements et des anomalies fœtales chez l'humain. On a également signalé qu'il causait une baisse de la fécondité, une oligospermie et des troubles menstruels occasionnés chez l'humain pendant le traitement et durant une courte période après l'arrêt du traitement (voir TOXICOLOGIE). Le risque d'effets sur la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par le méthotrexate, tant les hommes que les femmes (voir TOXICOLOGIE).

Peau

Des réactions dermatologiques graves parfois mortelles, incluant l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative, la nécrose de la peau et l'érythème polymorphe, ont été signalées chez des enfants et des adultes dans les jours qui suivaient l'administration du méthotrexate par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse. Des réactions ont été observées après l'administration du méthotrexate à des doses uniques ou multiples, faibles, moyennes ou élevées, chez des patients atteints d'une maladie néoplasique, de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis. On a signalé le rétablissement des patients à l'arrêt du traitement.

Les lésions psoriasiques peuvent être aggravées par l'exposition concomitante aux rayons ultraviolets. Une dermatite postradique et un coup de soleil peuvent être « ravivés » par utilisation de méthotrexate.

Populations particulières

Femmes enceintes

APO-METHOTREXATE est contre-indiqué chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes) et ne devrait être utilisé dans le traitement de maladies néoplasiques que si les avantages potentiels pour le fœtus l'emportent sur les risques encourus. Des cas de baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain ont été signalés pendant le traitement et durant une courte période après l'arrêt du traitement. Le méthotrexate peut causer la mort fœtale, une embryotoxicité, un avortement et des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

APO-METHOTREXATE est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer jusqu'à ce que toute possibilité de grossesse ait été exclue. Il convient d'informer la patiente des risques graves pour le fœtus si elle devient enceinte au cours du traitement (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut éviter toute grossesse si l'un des partenaires reçoit d'APO-METHOTREXATE. 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 1 an. Le risque d'effets sur la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par APO-METHOTREXATE, tant les hommes que les femmes.

Femmes qui allaitent

APO-METHOTREXATE est contre-indiqué chez les mères qui allaitent en raison de la possibilité d'effets indésirables graves associés au méthotrexate chez le nourrisson qui allaite.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants, sauf pour la chimiothérapie du cancer.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament doivent être envisagées. Des 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 de façon précoce tout signe de toxicité hépatique, médullaire ou rénale.

Insuffisance rénale

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

Surveillance et épreuves de laboratoire**Généralités**

Les patients traités par APO-METHOTREXATE doivent être informés des signes et des symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'une surveillance étroite de façon à déceler promptement tout effet toxique. La surveillance des taux de méthotrexate sériques peut réduire significativement la toxicité et la mortalité parce qu'elle permet l'ajustement des doses de méthotrexate et la mise en œuvre de mesures de secours appropriées. Les patients ayant une prédisposition aux affections suivantes : 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 profitent donc davantage d'une surveillance périodique de leurs taux sanguins. La clairance du méthotrexate peut aussi être retardée chez certains patients en l'absence des affections indiquées ci-dessus. Il est important de déceler ces cas en l'espace de 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut être irréversible lorsqu'un traitement de secours par la leucovorine est retardé de plus de 42 à 48 heures. La surveillance des concentrations de méthotrexate doit comprendre la détermination des taux de méthotrexate à 24, 48 ou 72 heures et une évaluation de la vitesse de diminution des concentrations de celui-ci (pour déterminer jusqu'à quand continuer le traitement de secours par la leucovorine). L'évaluation initiale doit comporter un hémogramme comprenant les numérations leucocytaire et plaquettaire, les enzymes hépatiques, les tests de la fonction rénale et une radiographie thoracique. Au cours de l'administration de la première dose ou dès qu'on change la dose ou encore pendant les périodes de risque accru de concentrations sanguines élevées de méthotrexate (p. ex. déshydratation), une surveillance plus fréquente peut également être indiquée.

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

- **Fonction hématologique :** Les patients doivent faire vérifier leurs analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Fonction hépatique :** Des biopsies hépatiques systématiques ne sont pas indiquées préalablement à un traitement par APO-METHOTREXATE. Des tests de la fonction hépatique doivent être pratiqués avant l'instauration du traitement par APO-METHOTREXATE et répétés tous les 1 à 2 mois aux fins de surveillance. On n'a pas encore établi de lien entre des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et la fibrose ou la cirrhose du foie. Des anomalies transitoires de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration de méthotrexate et ne justifient habituellement pas une modification du traitement par le méthotrexate. Des anomalies persistantes observées au moyen des tests de la fonction hépatique immédiatement avant l'administration d'une dose du médicament et/ou une diminution du taux d'albumine sérique peuvent être des indicateurs d'une toxicité hépatique grave et nécessitent une évaluation.
- **Fonction rénale :** La fonction rénale doit être surveillée tous les 1 à 2 mois.
- **Fonction respiratoire :** Les tests de la fonction respiratoire peuvent être utiles si on soupçonne une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate (p. ex. pneumonie interstitielle), en particulier si on les valeurs initiales sont disponibles.

Durant le traitement d'une maladie néoplasique :

Une surveillance hématologique, hépatique, rénale et respiratoire plus fréquente est généralement indiquée pendant un traitement antinéoplasique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En général, la fréquence et la gravité des effets secondaires aigus sont liées à la dose, à la fréquence d'administration et à la durée de l'exposition du patient à des concentrations sanguines importantes de méthotrexate dans les organes cibles. Les effets les plus graves sont abordés à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, les nausées et la douleur abdominale. D'autres effets indésirables fréquemment signalés comprennent le malaise, la fatigue indue, les frissons et la fièvre, les étourdissements et une diminution de la résistance aux infections. Des ulcérations de la muqueuse buccale constituent généralement le premier signe de toxicité.

Effets indésirables selon l'organe en cause

Troubles sanguins et du système 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.

<i>Troubles cardiaques :</i>	Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas).
<i>Troubles oculaires :</i>	Conjonctivite, vision trouble, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et perte visuelle/cécité transitoire.
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, hématurie, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite.
<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</i>	Réactions anaphylactoïdes, vascularite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite.
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution du taux d'albumine sérique, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique.
<i>Infections :</i>	On a rapporté d'autres infections, notamment : nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, herpès disséminé et infection à cytomégalovirus (y compris une pneumonie à cytomégalovirus).
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Diabète.
<i>Troubles musculo-squelettiques, osseux et du tissu conjonctif :</i>	Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose.
<i>Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes) :</i>	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. Il convient de cesser d'abord l'administration d'APO-METHOTREXATE et, si le lymphome ne régresse pas, d'instaurer un traitement approprié.
<i>Troubles du système nerveux :</i>	Augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence et troubles du langage, y compris dysarthrie et aphasie; l'hémiplégie, la parésie et les convulsions. Après l'administration de doses faibles, on a signalé à l'occasion de subtils troubles cognitifs transitoires, des changements

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 des cas de protéinurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires :

Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie; stérilité, avortement, anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, fibrose pulmonaire, hémorragie alvéolaire pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, épanchement pleural. À l'occasion, on a signalé des cas de : dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, fibrose respiratoire, pharyngite, maladie pulmonaire obstructive chronique interstitielle et alvéolite.

Troubles cutanés :

Érythème, prurit, photosensibilité, pétéchies, perte de cheveux, nécrose cutanée, dermatite exfoliatrice, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, zona, vascularite, urticaire, changements de pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), furonculose et télangiectasie. Effet indésirable du médicament avec éosinophilie et symptômes généraux.

Troubles vasculaires :

Hypotension et cas de thrombo-embolie (notamment : thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, thrombophlébite et embolie pulmonaire), vascularite.

Effets indésirables signalés en présence de polyarthrite rhumatoïde :

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

Effets indésirables en présence de psoriasis :

Les effets indésirables signalés sont très similaires à ceux observés dans les études menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans de rares cas, des érosions douloureuses des plaques psoriasiques peuvent survenir.

Résultats anormaux des analyses hématologiques et biologiques

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

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

Système, appareil ou organe	Effet indésirable
Infections et infestations	Infections (y compris des cas de septicémie mortelle), pneumonie, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite herpétique, herpès disséminé, infection à cytomégalovirus (y compris une pneumonie à cytomégalovirus), réactivation d'une hépatite B et aggravation d'une hépatite C.
Troubles sanguins et du système lymphatique	Agranulocytose, pancytopénie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie et troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), éosinophilie, anémie mégaloblastique, thrombose d'une veine rénale, lymphome, anémie aplasique, hypogammaglobulinémie
Troubles du système nerveux	Élévation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paraplégie, stupeur, ataxie, démence, étourdissements, paresthésie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Maladie pulmonaire interstitielle chronique, alvéolite, dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, toux, épanchement pleural
Troubles gastro-intestinaux	Perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite, nausées, pancréatite
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Effet indésirable du médicament avec éosinophilie et symptômes généraux,

Systeme, appareil ou organe	Effet indésirable
	dermatite, pétéchies
Troubles musculo-squelettiques, osseux et du tissu conjonctif	Ostéonécrose
Troubles rénaux et urinaires	Protéinurie
Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux	Mort fœtale, avortement
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Dysfonction urogénitale
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Pyrexie, frissons, malaise, fatigue, réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	Diabète
Troubles de la fonction visuelle	Perte visuelle/cécité transitoire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation d'oxyde de diazote (dans le cadre d'une anesthésie) avec le méthotrexate est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Aperçu

Chez l'adulte, l'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers. Le méthotrexate se trouve en concurrence avec des folates réduits pour ce qui est du transport actif à travers les membranes cellulaires par un processus de transport actif à un seul vecteur. Une insuffisance rénale ainsi que l'utilisation concomitante d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. Des études menées en laboratoire démontrent que différents composés, notamment les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent déplacer le méthotrexate de sa liaison avec l'albumine plasmatique.

Interactions médicament-médicament

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ne doivent pas être administrés avant ou en concomitance avec des doses élevées de méthotrexate. Après l'administration concomitante de méthotrexate à dose élevée et d'AINS, on a signalé des décès causés par une toxicité hématologique (incluant une myélosuppression et une anémie aplasique) ou gastro-intestinale grave provoquée par une élévation de la concentration sérique de méthotrexate et son maintien à un taux élevé. On a signalé que, dans un modèle animal, ces médicaments réduisaient l'excrétion tubulaire du méthotrexate et pouvaient ainsi accroître la toxicité en augmentant les taux plasmatiques de ce médicament.

La prudence s'impose lorsque des AINS et des salicylates sont administrés en concomitance avec de faibles doses d'APO-METHOTREXATE. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde traités par le méthotrexate, on n'a pas exploré de manière approfondie la possibilité d'une augmentation de la toxicité avec l'utilisation concomitante d'AINS, dont les salicylates. En dépit des interactions potentielles, les études sur l'utilisation du méthotrexate par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'utilisation concomitante de doses constantes d'AINS, sans inconvénient apparent. Il faut noter cependant que les doses utilisées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (7,5 à 15 mg par semaine) sont un peu plus faibles que celles administrées aux patients atteints de psoriasis et que des doses plus élevées pourraient entraîner une toxicité.

Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)

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

Amiodarone

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

L-asparaginase

On a signalé que l'administration de L-asparaginase neutralisait les effets du méthotrexate.

Diurétiques

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

Léflunomide

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

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et la toxicité du médicament risque de s'accroître en raison de son déplacement par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, comme les sulfonyles, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides et certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristnamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

Culot globulaire

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

Probénécide

Le transport par les tubules rénaux est aussi diminué en présence de probénécide; l'utilisation concomitante d'APO-METHOTREXATE doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Inhibiteurs de la pompe à protons

La prudence s'impose lorsque du méthotrexate à dose élevée est administré à des patients recevant un inhibiteur de la pompe à proton (IPP). L'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate à des doses élevées doit être évitée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Selon des rapports de cas et des résultats publiés d'études pharmacocinétiques menées dans la population, l'utilisation concomitante de certains IPP, comme l'oméprazole, l'esoméprazole ou le pantoprazole, et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydrométhotrexate, et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Deux de ces rapports de cas ont révélé un retard de l'élimination du méthotrexate après la coadministration de méthotrexate à dose élevée et d'IPP, ce qui n'a pas été le cas lors de la coadministration du méthotrexate avec la ranitidine. Toutefois, on n'a pas étudié les interactions entre le méthotrexate et la ranitidine de façon formelle.

PUVAthérapie (psoralène et rayons ultraviolets A)

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

Médicaments néphrotoxiques

D'autres médicaments néphrotoxiques, tels que les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine, pourraient théoriquement, bien qu'aucun document n'appuie cette hypothèse, augmenter la toxicité du méthotrexate en freinant son élimination.

Oxyde de diazote

L'anesthésie par l'oxyde de diazote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, ce qui provoque une augmentation de la toxicité comme une myélosuppression grave et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (avec l'administration intrathécale de méthotrexate) et une néphrite (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale). En cas d'administration concomitante accidentelle, un traitement de secours par la leucovorine peut atténuer ces effets.

Pénicillines et sulfamides

Les pénicillines et les sulfamides peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate; des cas de toxicité hématologique et gastro-intestinale ont été observés lors d'une association avec le méthotrexate. L'utilisation concomitante de méthotrexate et de pénicillines doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Ciprofloxacine

Le transport par les tubules rénaux est diminué en présence de ciprofloxacine; l'utilisation concomitante d'APO-METHOTREXATE doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Antibiotiques oraux

Des antibiotiques administrés par voie orale, comme la tétracycline, le chloramphénicol et les

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

De rares cas de myélosuppression ont été signalés chez des patients ayant reçu du méthotrexate et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, et ils sont probablement dus à une diminution de la sécrétion tubulaire et/ou à un effet additif des antifolates. L'utilisation concomitante de l'antiprotozoaire *pyriméthamine* peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'un effet additif des antifolates.

Théophylline

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline. Il faut donc surveiller les taux de théophylline en cas d'utilisation concomitante avec APO-METHOTREXATE.

Mercaptopurine

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de la mercaptopurine. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'APO-METHOTREXATE et de mercaptopurine peut nécessiter un ajustement posologique.

Vitamines

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

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

Avant de prescrire un supplément de folates, on conseille de vérifier les taux de vitamine B12, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, puisque l'administration de folates peut masquer les symptômes de carence en vitamine B12.

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

Radiothérapie

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

Hépatotoxines

Le risque d'augmentation de l'hépatotoxicité lors de l'administration de méthotrexate avec d'autres agents hépatotoxiques n'a pas été évalué; toutefois, des réactions hépatotoxiques ont été signalées dans

de tels cas. Les patients traités à la fois par APO-METHOTREXATE et un autre agent potentiellement hépatotoxique (p. ex. léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite quant à une possible augmentation du risque 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 neurologiques indésirables graves, comme des céphalées, une paralysie, le coma et un 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-aliment

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

Interactions médicament-plante 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 épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation d'alcool en concomitance avec la prise d'APO-METHOTREXATE est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. Certains effets du méthotrexate (p. ex. les étourdissements et la fatigue) peuvent nuire à la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Maladies néoplasiques

- L'administration du méthotrexate par voie orale sous forme de comprimés est souvent privilégiée lorsque des doses faibles sont administrées, puisque l'absorption est rapide et qu'on obtient ainsi des concentrations sériques efficaces.
- APO-METHOTREXATE doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement antinéoplasique. Les posologies types signalées dans la documentation pour le traitement des tumeurs malignes sont énumérées dans la section qui suit.

Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde

- Le patient devrait être pleinement 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 de chaque patient. On peut administrer une dose-test initiale avant d'instaurer le schéma posologique régulier afin de déceler toute sensibilité extrême donnant lieu à des effets indésirables (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La myélosuppression 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 entraîner une toxicité mortelle.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Cancer de la tête et du cou

Le méthotrexate demeure le traitement standard chez les patients atteints de maladies récurrentes ou métastatiques. Il a été administré à des doses et selon des schémas posologiques très variés.

Comme traitement palliatif chez les patients atteints d'une maladie incurable au stade avancé et dont la fonction rénale est acceptable, il convient de commencer par du méthotrexate administré par voie orale à raison de 40 à 50 mg/m² une fois par semaine ou de 15 à 20 mg/m² deux fois par semaine, en augmentant la dose par paliers hebdomadaires jusqu'à ce qu'on obtienne un degré de toxicité léger ou une réponse thérapeutique.

Choriocarcinome et autres maladies trophoblastiques similaires

Le méthotrexate est administré par voie orale à raison de 15 à 30 mg par jour pendant 5 jours. De tels cycles de traitement sont habituellement répétés 3 à 5 fois au besoin, avec des périodes de repos d'une ou de plusieurs semaines entre les traitements, jusqu'à la disparition de tout symptôme de toxicité. L'efficacité du traitement est d'ordinaire évaluée par une analyse quantitative de 24 heures de la gonadotrophine chorionique humaine (hormone) dans les urines (bêta-HCG), qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 heures, habituellement après le 3^e ou 4^e cycle de traitement; il s'ensuit généralement une disparition complète des lésions mesurables en 4 à 6 semaines. Un ou deux cycles de traitement par le méthotrexate sont habituellement recommandés après la normalisation de la bêta-HCG. Une évaluation clinique minutieuse est essentielle avant chaque cycle de traitement. Un traitement cyclique d'association comprenant le méthotrexate et un autre produit antitumoral s'est révélé utile.

Étant donné qu'une môle hydatiforme peut précéder un choriocarcinome, on recommande une chimiothérapie prophylactique par APO-METHOTREXATE.

Le chorioadénome destruens est considéré comme une forme envahissante de môle hydatiforme. Chez les patients présentant ces états pathologiques, des doses d'APO-METHOTREXATE semblables à celles recommandées pour le choriocarcinome sont administrées.

Lymphomes

Dans certains cas de tumeurs de Burkitt parvenues aux stades I et II, le méthotrexate a donné lieu à des rémissions prolongées. La posologie recommandée est de 10 à 25 mg/jour par voie orale pendant

4 à 8 jours. Pour une tumeur de stade III, on administre couramment le méthotrexate en concomitance avec d'autres agents antitumoraux. Quel que soit le stade, le traitement consiste habituellement en plusieurs cycles de traitement entrecoupés de périodes de repos de 7 à 10 jours. Les lymphosarcomes de stade III peuvent répondre à un traitement d'association comprenant du méthotrexate, administré à raison de 0,625 à 2,5 mg/kg/jour.

Le traitement de choix dans les cas de lymphomes agressifs localisés sur le plan histologique est une chimiothérapie d'association primaire avec ou sans radiothérapie du champ atteint.

Mycosis fongoïde (lymphome T cutané)

Le traitement par le méthotrexate semble produire des réponses cliniques dans une proportion pouvant atteindre jusqu'à 50 % des patients, mais la chimiothérapie n'est pas curative. La posologie consiste habituellement en une dose de 2,5 à 10 mg/jour par voie orale pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. La détermination des niveaux de doses du médicament et l'ajustement du schéma posologique par une diminution de la dose ou l'interruption du traitement sont guidés par la réponse du patient et la surveillance des paramètres hématologiques.

Leucémie

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

Le méthotrexate, administré seul ou en association avec des stéroïdes, était initialement utilisé pour l'induction d'une rémission chez les patients atteints de LLA. Plus récemment, une corticothérapie, en association avec d'autres antileucémiques ou dans des traitements cycliques d'association comprenant le méthotrexate, a semblé produire une rémission rapide et efficace. Lorsqu'il est utilisé pour une induction, le méthotrexate administré quotidiennement à raison de 3,3 mg/m² en association avec 60 mg/m² de prednisone, a produit des rémissions chez 50 % des patients traités, habituellement en moins de 4 à 6 semaines. Le méthotrexate associé à d'autres agents semble être le médicament de choix pour assurer le maintien des rémissions induites par médicament. Lorsque la rémission a lieu et qu'un traitement de soutien a apporté une amélioration clinique générale, un traitement d'entretien est instauré de la manière suivante : le méthotrexate est administré 2 fois par semaine par voie orale, pour une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m². Si malgré tout il y a récurrence, on peut induire de nouveau une rémission en répétant le schéma initial d'induction.

Différents schémas chimiothérapeutiques d'association ont été utilisés tant pour l'induction d'une rémission que pour un traitement d'entretien, dans les cas de LLA.

Psoriasis

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Dose hebdomadaire unique : 10 à 25 mg par semaine jusqu'à l'obtention d'une réponse adéquate.
- Doses fractionnées administrées par voie orale : 2,5 mg à 5 mg, en 3 doses à 12 heures d'intervalle, toutes les semaines.

Les posologies de chaque schéma peuvent être ajustées progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique optimale, mais habituellement on ne devrait pas dépasser 25 mg par semaine.

Une fois la réponse clinique optimale obtenue, schéma posologique doit être réduit de manière à administrer la plus petite dose efficace possible et prévoir la plus longue période de repos possible.

Polyarthrite rhumatoïde

Schémas posologiques initiaux recommandés :

1. Dose unique de 7,5 mg administrée une fois par semaine par voie orale.
2. Doses fractionnées de 2,5 mg, administrées par voie orale en 3 doses à 12 heures d'intervalle, toutes les semaines.

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

La réponse thérapeutique commence habituellement à apparaître dans les 3 à 6 semaines, et l'état du patient peut continuer à s'améliorer pendant 12 autres semaines ou davantage. Une fois que la réponse thérapeutique souhaitée a été obtenue, on doit réduire graduellement la posologie de manière à administrer la plus faible dose d'entretien possible qui soit efficace. La durée optimale du traitement est inconnue; des données limitées provenant d'études à long terme indiquent que l'amélioration clinique initiale s'est maintenue pendant au moins 2 ans avec la poursuite du traitement.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Tableau 1 : Ajustement posologique pour les insuffisants rénaux

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

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du méthotrexate chez l'enfant n'ont pas été établies, sauf pour la chimiothérapie antinéoplasique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler de façon précoce tout signe de toxicité. Le tableau 1 présente les doses réduites recommandées en cas d'insuffisance rénale chez les patients cancéreux.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Le surdosage de méthotrexate est survenu avec l'administration par voie orale.

Les cas de surdosage par voie orale indiquent une administration quotidienne accidentelle plutôt qu'hebdomadaire. Les symptômes habituellement signalés comprennent les signes et les symptômes indiqués aux doses pharmacologiques, en particulier les réactions hématologiques et gastro-intestinales (par exemple : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopenie, myélosuppression, mucosite, stomatite, ulcération buccale, nausées, vomissements, ulcération gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale). Il y a eu des cas de décès à la suite d'un surdosage chronique en cas d'auto-administration de doses de méthotrexate par les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. Dans ces cas, des états tels que la septicémie ou le choc septique, l'insuffisance rénale et l'anémie aplasique ont aussi été signalés.

Il faut interrompre ou réduire la dose du médicament dès les premiers signes d'ulcération ou d'hémorragie, de diarrhée ou de dépression marquée du système hématopoïétique. La leucovorine est indiquée pour diminuer la toxicité ou neutraliser les effets d'une surdose de méthotrexate. L'administration de la leucovorine doit commencer le plus tôt possible. Plus le délai entre l'administration du méthotrexate et l'instauration d'un traitement par la leucovorine augmente, moins la leucovorine en neutralise efficacement les effets toxiques. La surveillance des concentrations sériques de méthotrexate est essentielle pour la détermination de la dose optimale et de la durée du traitement par la leucovorine.

En cas de surdosage massif, l'hydratation et l'alcalinisation urinaire peuvent s'avérer nécessaires pour éviter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. En général, ni l'hémodialyse ordinaire ni la dialyse péritonéale n'ont amélioré l'élimination du méthotrexate, mais selon un rapport, une hémodialyse intermittente de courte durée, avec un dialyseur à débit élevé, a permis de l'éliminer efficacement.

Des rapports de cas ont été publiés sur un traitement avec la carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse visant à accélérer la clairance du méthotrexate dans des cas de surdose.

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste des folates.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase, l'enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Le tétrahydrofolate doit être régénéré par le biais d'une réaction catalysée par la dihydrofolate-réductase afin que le pool intracellulaire des dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate soit maintenu, pour qu'ait lieu la biosynthèse nucléotidique du thymidylate et des purines. L'inhibition de la dihydrofolate-réductase par les antagonistes des folates (méthotrexate) mène à une carence dans les pools cellulaires 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 le plus son action contre les cellules à multiplication rapide, car ses effets cytotoxiques interviennent surtout pendant la phase S du cycle de la cellule. Comme la prolifération cellulaire dans les tissus malins est plus importante que dans la plupart des tissus normaux, le méthotrexate pourrait être en mesure de freiner la croissance d'une tumeur maligne sans causer d'atteinte irréversible aux tissus normaux. Par conséquent, les tissus en prolifération active comme les cellules de tumeur maligne, la moelle osseuse, les cellules du fœtus, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie sont en général plus sensibles aux effets inhibiteurs du méthotrexate sur la dihydrofolate-réductase.

La cytotoxicité du méthotrexate provient de trois actions importantes : l'inhibition de la dihydrofolate-réductase, l'inhibition de la thymidylate synthétase et l'altération du transport des folates réduits. L'affinité de la dihydrofolate-réductase pour le méthotrexate est beaucoup plus grande que son affinité pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique; par conséquent, l'administration concomitante de fortes doses d'acide folique n'inverse pas les effets du méthotrexate. Toutefois, si on administre de la leucovorine calcique, un dérivé de l'acide tétrahydrofolique, peu de temps après l'agent antinéoplasique, elle peut inhiber les effets du méthotrexate.

Le méthotrexate exerce une activité immunosuppressive qui pourrait être le résultat de l'inhibition de la multiplication des lymphocytes. Les modes d'action du médicament dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas encore élucidés, bien qu'on ait suggéré des mécanismes comprenant des effets immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires.

Dans le cas du psoriasis, la vitesse de production de cellules épithéliales dans les tissus cutanés est de grandement supérieure à celle observée dans la peau normale. Cette différence dans la vitesse de prolifération constitue la base de l'utilisation du méthotrexate pour ralentir le processus psoriasique.

Pharmacocinétique

Absorption

Le méthotrexate administré par voie orale est absorbé rapidement par la plupart des patients et atteint des concentrations sériques maximales en 1 à 2 heures chez les adultes et en 0,67 à 4 heures chez les enfants. En général, le méthotrexate est complètement absorbé à la suite d'une administration parentérale et, après une injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales surviennent dans un délai de 30 à 60 minutes.

Distribution

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, les concentrations les plus élevées étant observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines. Après une administration par voie intraveineuse, le volume initial de distribution est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate administré par voie orale ou parentérale ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne en quantités thérapeutiques.

Métabolisme

À de faibles doses, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme significatif; après un traitement à doses élevées, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et est transformé en polyglutamates qui peuvent être convertis en méthotrexate grâce à des enzymes hydrolases.

Ces polyglutamates agissent comme des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes. La rétention et l'action médicamenteuse prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Une petite quantité du médicament peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses habituellement prescrites. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est 3 à 5 fois inférieure à celle de la molécule mère. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après une administration par voie orale.

Excrétion

L'excrétion rénale constitue la principale voie d'élimination et dépend de la posologie et de la voie d'administration. La clairance totale est en moyenne de 12 L/h, avec une large variation interindividuelle.

L'excrétion de doses quotidiennes uniques se fait par les reins dans une proportion allant de 80 à 90 % en 24 heures. L'administration de doses répétées en une journée entraîne des concentrations sériques plus soutenues du médicament et une certaine rétention du méthotrexate après chaque période de 24 heures, ce qui peut se traduire par une accumulation du médicament dans les tissus. Les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité de médicament pendant longtemps, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Il y a rétention du méthotrexate en présence d'insuffisance rénale, et le médicament peut s'accumuler rapidement dans le sérum et les cellules tissulaires. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne en quantités

thérapeutiques lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale.

La demi-vie terminale signalée pour le méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures dans le cas des patients traités par le méthotrexate pour un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde, ou encore ceux ayant reçu une faible dose d'antinéoplasique (moins de 30 mg/m²).

La vitesse de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement à des doses élevées.

Populations particulières et états pathologiques

Femmes qui allaitent

Le méthotrexate a été décelé dans le lait maternel humain et est contre-indiqué durant l'allaitement. Le rapport entre la concentration dans le lait maternel et la concentration plasmatique de méthotrexate le plus élevé jamais obtenu a été de 0,08:1.

Enfants

Chez l'enfant atteint de leucémie, l'absorption du méthotrexate administré par voie orale semble également dépendre de la dose et a montré de grandes variations (de 23 à 95 %). On a signalé que le pic le plus élevé atteignait 20 fois le pic le plus faible (C_{max} : de 0,11 à 2,3 μmol après une dose de 20 mg/m²). On a aussi noté une variabilité interindividuelle significative du délai avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max} : de 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m²) et de la fraction de la dose absorbée. L'absorption de doses supérieures à 40 mg/m² est significativement moins élevée que celle de doses inférieures.

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

L'excrétion hépatique du méthotrexate est une voie d'élimination mineure. Toutefois, les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité de médicament pendant longtemps, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Des précautions particulières sont à prendre en

présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistantes.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants

Conserver APO-METHOTREXATE entre 15 °C et 25 °C. Garder le flacon de comprimés dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

Manipulation et mise au rebut : De bonnes pratiques médicales minimiseront l'exposition des personnes appelées à manipuler fréquemment le médicament.

Manipulation :

1. Le méthotrexate n'a pas de propriétés vésicantes et ne manifeste pas de toxicité aiguë au contact direct avec la peau ou des muqueuses. Toutefois, les personnes qui manipulent des médicaments cytotoxiques devraient éviter le contact de ces produits avec la peau et l'inhalation de particules en suspension dans l'air.
2. Le personnel qui prépare et manipule régulièrement des antinéoplasiques doit subir un test sanguin tous les 6 mois.

Mise au rebut :

1. Éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules en suspension dans l'air en portant des gants en PVC ainsi qu'un sarrau et un masque jetables.
2. Comprimés : placer le contenant et les comprimés dans un sac de plastique scellé portant la mention « déchet dangereux ». Incinérer à 1 000 °C ou plus.

Comprimés :

Dissoudre les comprimés dans une quantité convenable de solution normale d'hydroxyde de sodium (40 g par litre d'eau*) et jeter le tout dans le système d'égouts sous l'eau courante.

* Porter des vêtements protecteurs appropriés, tels que des lunettes protectrices et des gants, au cours de la manipulation de l'hydroxyde de sodium, étant donné que cet agent peut causer des brûlures graves.

Nettoyage

Le matériel réutilisable entré en contact avec les solutions de méthotrexate peut être rincé avec de l'eau puis bien lavé avec de l'eau et du savon.

Déversement/contamination

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Déposer le produit déversé dans un

contenant approprié (un carton pour le verre brisé), puis dans un sac de polyéthylène; nettoyer le produit restant en l'absorbant à l'aide de compresses de gaze ou de serviettes; laver la surface avec de l'eau et l'essuyer en l'absorbant à nouveau avec des compresses de gaze ou des serviettes, puis déposer le tout dans un sac; sceller le sac et l'insérer dans un autre sac portant la mention « déchet dangereux ». Éliminer ces déchets par incinération ou une autre méthode approuvée pour les matières dangereuses. Le personnel affecté au nettoyage doit se laver au savon et à l'eau après l'opération.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et conditionnement

APO-METHOTREXATE est offert sous forme de comprimés jaunes, ronds, plats et non enrobés, avec une rainure et le code « ORN 57 » gravé en relief sur le même côté. Les comprimés APO-METHOTREXATE sont offerts en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 24 comprimés

Composition

Ingrédient médicinal :	Méthotrexate disodique
Ingrédients non médicinaux :	Comprimée : cellulose microcristalline, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

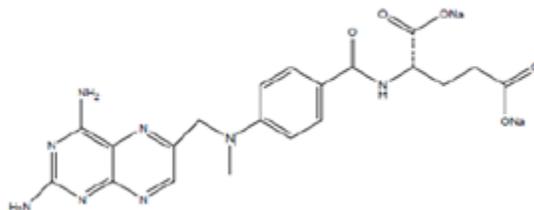
Dénomination commune : Méthotrexate disodique

Nom chimique : Sel disodique (9CI) de l'acide N-[4-[[2,4-diamino-6-ptéridinyl)méthyl]méthylamino]benzoyl]-L-glutamique

Sel disodique de l'acide glutamique, N-[p-[[2,4-diamino-6-ptéridinyl)méthyl]méthylamino]benzoyl]-, L-(+)- (8CI)

Formule et masse moléculaires : $C_{20}H_{20}N_8O_5Na_2$ (498,40 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre cristalline hygroscopique orange, brunâtre ou jaune

Solubilité : Très soluble dans l'eau : 0,1 g de méthotrexate disodique se dissout dans 0,2 mL d'eau à la température ambiante.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à permutation, à répartition aléatoire, à dose unique (1 x 2,5 mg), à deux traitements, à deux séquences et en deux périodes sur APO-METHOTREXATE (Apotex Inc.) et pms-METHOTREXATE (Pharmascience Inc.) a été menée chez 18 volontaires adultes, de sexe masculin et féminin, en bonne santé et à jeun. Un résumé des données obtenues auprès de 17 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Méthotrexate (1 x 2,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	236,19 239,86 (16,1)	242,41 245,73 (18,6)	97,4	94,0 à 101,1
ASC _I (ng•h/mL)	242,31 245,82 (15,6)	248,40 251,69 (18,2)	97,6	94,2 à 101,0
C _{max} (ng/mL)	80,93 82,28 (16,4)	79,06 80,53 (21,8)	102,4	96,1 à 109,1
T _{max} ³ (h)	0,75 (0,50 à 1,75)	0,75 (0,50 à 2,0)		
T _{1/2} ⁴ (h)	2,84 (13,0)	2,70 (14,2)		

¹ APO-METHOTREXATE (méthotrexate sous forme de méthotrexate disodique) en comprimés à 2,5 mg (Apotex Inc.).

² pms-METHOTREXATE (méthotrexate sous forme de méthotrexate disodique) en comprimés à 2,5 mg (Pharmascience Inc., Canada).

³ Exprimé sous forme de médiane (plage).

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Les indications approuvées du méthotrexate ont été établies sur la base d'essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité du méthotrexate. Aucun essai clinique récent sur méthotrexate n'a été mené.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'humain

Absorption

Le méthotrexate administré par voie orale est absorbé rapidement chez la plupart des patients, mais pas tous; les concentrations sériques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures chez les adultes. Une

absorption orale semble liée à la dose. Le méthotrexate administré à des doses de 30 mg/m² ou moins est généralement bien absorbé et sa biodisponibilité moyenne est d'environ 60 %. L'absorption de doses supérieures à 80 mg/m² est significativement inférieure, probablement à cause d'un effet de saturation.

Chez l'enfant atteint de leucémie, l'absorption du médicament administré par voie orale a montré de grandes variations (de 23 à 95 %). On a signalé que le pic le plus élevé atteignait 20 fois le pic le plus faible (C_{\max} : 0,11 à 2,3 μmol après une dose de 20 mg/m²). On a noté également une variabilité significative d'un sujet à l'autre du délai avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{\max} : 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m²) et de la fraction de la dose absorbée. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers. L'absorption de doses supérieures à 40 mg/m² est significativement moins élevée que celle de doses inférieures. Habituellement, le méthotrexate est complètement absorbé s'il est administré par voie parentérale. Après une injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes.

Distribution

Après une administration par voie intraveineuse, le volume initial de distribution est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état 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 pour ce qui est du transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. À des concentrations sériques supérieures à 100 μmol , la diffusion passive devient une voie importante par laquelle des concentrations intracellulaires efficaces peuvent être obtenues. Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines. Des études menées en laboratoire démontrent que différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent le déplacer de sa liaison avec l'albumine plasmatique.

Le méthotrexate administré par voie orale ou parentérale ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne en quantités thérapeutiques. On peut, au besoin, obtenir des concentrations élevées du médicament dans le liquide céphalorachidien en l'administrant directement par voie intrathécale.

Chez le chien, les concentrations dans le liquide synovial du médicament administré par voie orale étaient plus élevées dans les articulations enflammées que dans celles qui ne présentaient aucune inflammation. Bien que les salicylates n'aient pas empêché la pénétration du médicament, un traitement préalable par la prednisone a ramené le taux de pénétration du médicament dans les articulations enflammées à celui mesuré dans les articulations normales.

Métabolisme

Après absorption, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et est transformé en polyglutamates qui peuvent être convertis en méthotrexate grâce à des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent comme des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Une petite quantité du médicament peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses habituellement prescrites. L'accumulation de ce métabolite peut devenir importante aux doses élevées utilisées dans le traitement de l'ostéosarcome. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est 3 à 5 fois inférieure à celle de la molécule mère. Le

méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après une administration par voie orale.

Demi-vie

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

Excrétion

L'excrétion rénale constitue la principale voie d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration. Quatre-vingts à 90 % de la dose administrée par voie intraveineuse est excrétée sous forme inchangée dans les urines en moins de 24 heures. L'excrétion biliaire est limitée, ne correspondant qu'à 10 % ou moins de la dose administrée. On a proposé une recirculation entéro-hépatique du méthotrexate.

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire attribuable à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients psoriasiques à des doses entre 7,5 et 30 mg. Une insuffisance rénale ainsi que l'utilisation concomitante d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. On a fait état d'une corrélation excellente entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

La vitesse de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement à des doses élevées. Le retard de la clairance du médicament a été identifié comme l'un des principaux facteurs responsables de la toxicité du méthotrexate. Certains ont émis l'hypothèse que la toxicité du méthotrexate pour les tissus normaux dépendrait davantage de la durée de l'exposition au médicament que de la concentration maximale atteinte. Lorsqu'un patient présente un retard dans l'élimination du médicament en raison d'une fonction rénale diminuée, d'un épanchement dans un troisième compartiment ou pour un autre motif, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent demeurer élevées pendant de longues périodes.

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

TOXICOLOGIE

Chez la souris, la toxicité aiguë (DL₅₀) du méthotrexate est de 65 à 70 mg/kg lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse. La dose de 50 mg/kg s'est révélée létale chez le chien. Après une seule dose, les principales cibles du méthotrexate étaient le système hématolymphopoiétique et le tractus gastro-intestinal.

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

Une étude d'une durée de 22 mois sur l'action cancérogène chez les rats a démontré que des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/kg/jour de méthotrexate administrées 5 jours par semaine toutes les 2 semaines n'avaient guère ou pas d'effet. On a donc conclu que le méthotrexate ne cause apparemment aucun effet toxique lorsque des doses normalement létales sont administrées selon un schéma posologique intermittent caractérisé par une période de récupération de 9 jours. Par exemple, chez le chien et le rat, des doses orales quotidiennes de 0,4 mg/kg sont considérées comme des doses létales lorsqu'elles sont administrées sur une période pouvant aller jusqu'à 2 semaines; lorsqu'on a administré 5 jours par semaine, toutes les 2 semaines, des doses quotidiennes de 0,5 mg/kg pendant 3 mois chez le chien et de 0,4 mg/kg pendant 10 mois chez le rat, on a constaté qu'elles ne provoquaient presque aucun effet toxique.

On utilise fréquemment le méthotrexate en milieu clinique à des doses s'approchant du niveau toxique et pouvant causer une grave dépression de toutes les lignées sanguines. On recommande une surveillance constante, car des signes d'ulcération gastro-intestinale et d'hémorragie, y compris un saignement de la bouche, l'hypoplasie médullaire, en particulier en ce qui concerne les globules blancs, et l'alopécie sont des indications de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

La présence de toxicité due au méthotrexate dans la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal ne dépend pas tant de la posologie que de la durée d'exposition de ces organes au médicament et de ses concentrations extracellulaires (plasmatiques). En ce qui a trait à la moelle osseuse et au tractus gastro-intestinal, on a évalué à 42 heures le facteur de temps critique et à 2×10^{-8} mol la concentration plasmatique critique. Ces deux facteurs doivent être dépassés pour observer des effets toxiques dans ces organes.

Des doses de méthotrexate qui font augmenter les concentrations plasmatiques à un niveau supérieur à 2×10^{-8} mol pendant plus de 42 heures auront un effet toxique à la fois sur la moelle osseuse et sur l'épithélium du tractus gastro-intestinal. On peut toutefois minimiser cette toxicité grâce à l'administration appropriée de leucovorine calcique.

Le méthotrexate peut s'avérer hépatotoxique, en particulier à fortes doses et en traitement de longue durée. On a signalé des cas d'atrophie hépatique, de nécrose, de cirrhose, de stéatose hépatique et de fibrose périporte.

RÉFÉRENCES

Chimiothérapie antinéoplasique

1. Cannon GW. Pulmonary Toxicity of Methotrexate. In: William S. Wilke eds. *Methotrexate Therapy in Rheumatic Disease*. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Ave., New York, N.Y. 10016. 1989; 243-260.
2. *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. 29th Edition. James E.F. Reynolds ed. London Pharmaceutical Press 1989.
3. Evans AE, D'Angio 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 Rep*. 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. Résumé. *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. p. 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;12(Suppl 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, and Weinstein GD. Use of Methotrexate in Psoriasis. *Arch Derm.* 1972;105:363-365.
24. Roenigk HH Jr, Fowler-Bergfeld W, and Curits GH. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses. *Arch Dermatol.* 1969;99:86-93.
25. Rees RB, Bennett JH, Maibach HI, and Arnold HL. Methotrexate for Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1971;103:33-38.
26. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Methotrexate Therapy for Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1973;108:35.
27. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. *JAMA.* 1973;225:412.
28. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. *Dermatology Digest.* 1973;12:49-53.

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

Interactions avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

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

Interaction avec la radiothérapie

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

Hémodialyse

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

Généralités

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

57. Worthley SG, McNeil JD. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:335-337.
58. Renard D, Westhovens R, Vandebussche E, *et al.* Reversible posterior leucoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol.* 2004;251:226-228.
59. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, *et al.* Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol.* 2007;14:309-314.
60. Communication électronique de Yasuo Sugano, Labeling Group, PV Dept. Medical Affairs, WKK; 1^{er} août 2008.
61. 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.
62. Monographie de ^{Pr}pms-METHOTREXATE (comprimés de méthotrexate, USP) 2,5 mg de méthotrexate (sous forme de méthotrexate disodique). PHARMASCIENCE INC., numéro de contrôle de la présentation : 224788, date de révision : 16 mai 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

**Pr APO-METHOTREXATE
(comprimés de méthotrexate, USP)**

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre APO-METHOTREXATE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-METHOTREXATE.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-METHOTREXATE appartient à un groupe de médicaments appelés antimétabolites. Il est utilisé pour traiter certains types de cancers, le psoriasis grave et la polyarthrite rhumatoïde grave.

Les effets de ce médicament :

APO-METHOTREXATE agit en bloquant une enzyme dont les cellules de l'organisme ont besoin pour vivre. Cela nuit à la croissance de certaines cellules, comme les cellules cutanées dans le psoriasis qui croissent rapidement. En présence de polyarthrite rhumatoïde, APO-METHOTREXATE agit sur les cellules inflammatoires qui causent une enflure des articulations. Le traitement par APO-METHOTREXATE est utilisé pour maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais il ne les guérira pas. Dans le cancer, APO-METHOTREXATE agit en bloquant un processus enzymatique dans les cellules cancéreuses afin d'en empêcher la croissance. Certaines cellules normales de l'organisme peuvent également être touchées.

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

APO-METHOTREXATE ne doit pas être utilisé si :

- Vous êtes allergique à tout ingrédient du médicament.
- Vous êtes atteint de troubles rénaux graves.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous êtes enceinte. APO-METHOTREXATE peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes aptes à procréer ne doivent pas commencer un traitement par APO-METHOTREXATE avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.
- Vous allaitez.
- Vous souffrez de psoriasis ou de 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 un anesthésiant général appelé oxyde nitreux. Il est également connu sous le nom de gaz hilarant.

L'ingrédient médicinal :

Méthotrexate disodique.

Les ingrédients non médicinaux:

Cellulose microcristalline, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium.

Les formes posologiques :

Comprimé : 2,5 mg méthotrexate (sous forme de méthotrexate disodique).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

APO-METHOTREXATE doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration d'antimétabolites.

- APO-METHOTREXATE peut causer des réactions toxiques graves, parfois mortelles.
- APO-METHOTREXATE peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître quand il est administré à une femme enceinte. Les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ne doivent pas prendre de méthotrexate.

AVANT de prendre APO-METHOTREXATE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- Vous avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique au méthotrexate.
- Vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. APO-METHOTREXATE 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 APO-METHOTREXATE et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament. APO-METHOTREXATE est susceptible de provoquer une stérilité (infertilité), qui peut être permanente. Assurez-vous d'en discuter avec votre médecin avant de prendre APO-METHOTREXATE. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant le traitement par APO-METHOTREXATE.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. APO-METHOTREXATE peut causer de graves effets secondaires. N'allaitiez pas pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- Vous avez des problèmes pulmonaires.
- Vous avez un problème touchant votre système immunitaire, ou des infections.
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels que des vomissements, de la diarrhée, des lésions ou une inflammation dans la bouche, un ulcère ou une colite (inflammation de l'intestin).
- Vous êtes déshydraté ou vous avez beaucoup de vomissements, de diarrhée ou de transpiration.
- Vous avez une maladie de la peau.

- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.

APO-METHOTREXATE augmente la sensibilité à la lumière du soleil. Évitez l'exposition au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire pendant que vous prenez ce médicament.

Précautions à prendre lors de l'utilisation de ce médicament

- Ne prenez pas plus que la dose prescrite d'APO-METHOTREXATE. APO-METHOTREXATE peut causer de graves réactions toxiques, parfois mortelles.
- Ne consommez pas d'alcool.
- Ne conduisez pas un véhicule et ne faites pas fonctionner de machines avant de savoir comment APO-METHOTREXATE vous affecte puisqu'il peut causer des étourdissements et de la fatigue.
- Buvez plus de liquide pour prévenir les problèmes rénaux.
- Faites analyser régulièrement votre sang pour réduire le risque d'infection ou de saignement. APO-METHOTREXATE 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 APO-METHOTREXATE.

Le méthotrexate peut causer des saignements soudains dans les poumons. C'est ce qu'on appelle une **hémorragie alvéolaire**. Si vous crachez ou toussiez soudainement du sang, vous devez vous rendre immédiatement à l'hôpital. Vous aurez besoin de soins d'urgence. Cela se produit chez les patients présentant certains problèmes de santé existants. Par exemple, les troubles rhumatismaux (comme la douleur dans vos articulations) ou la vascularite, comme l'enflure dans une artère ou une veine.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Ne prenez pas APO-METHOTREXATE si vous allez recevoir un anesthésiant général appelé oxyde nitreux. Il est également connu sous le nom de gaz hilarant. Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, ils peuvent causer :

- Une myélosuppression (une affection dans laquelle la moelle osseuse ne peut pas produire assez de cellules sanguines)
- Des lésions buccales
- Une inflammation de la bouche
- Une inflammation des reins

• Une atteinte du système nerveux

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et salicylés (comme l'acide acétylsalicylique ou AAS)
- Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine
- Médicaments qui peuvent endommager le foie (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes)
- Phénylbutazone
- Phénytoïne (pour traiter les crises convulsives)
- Probenécide
- Amphotéricine B (qui peut endommager les reins)
- Certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, la triméthoprim/sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinaquine, le chloramphénicol
- Théophylline
- Mercaptopurine
- Acide folique ou acide folinique
- Cytarabine et autres agents chimiothérapeutiques
- Radiothérapie
- L-asparaginase, un médicament utilisé pour traiter le cancer
- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ce sont des médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à la sécrétion d'acide. Les IPP comprennent l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole
- Pyriméthamine, un médicament antiparasitaire
- Oxyde nitreux, un gaz pour inhalation utilisé afin de prévenir la douleur durant certaines interventions médicales
- Amiodarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque
- Sulfonylurées, des médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang, acide aminobenzoïque, sulfamides, aussi connus sous le nom de « médicaments sulfamides »
- Globules rouges concentrés, utilisés pour les transfusions de sang
- PUVAthérapie, un type de traitement par rayons ultraviolets pour traiter les maladies de peau graves
- Triamterène, un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle et réduire l'enflure

Les aliments, notamment le lait, réduisent l'absorption d'APO-METHOTREXATE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez APO-METHOTREXATE 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 peut augmenter la possibilité d'effets secondaires, mais ne pas en prendre suffisamment risque de compromettre l'amélioration de votre état. Consultez votre médecin si vous ne savez pas au juste comment prendre votre médicament.

- **La plupart des patients prennent APO-**

METHOTREXATE une fois par semaine; la dose prescrite est prise un seul jour de la semaine.

- Dans certains cas, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre 3 doses d'APO-METHOTREXATE à 12 heures d'intervalle; vous devriez seulement le faire une fois par semaine et ne devriez pas prendre plus de 3 doses par semaine.
- Le médicament ne devrait jamais être pris tous les jours lorsqu'il est utilisé dans le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde. De plus, dans la plupart des cas de cancer, le méthotrexate ne devrait pas être pris tous les jours de la semaine.
- La prise d'APO-METHOTREXATE 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 d'APO-METHOTREXATE 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 APO-METHOTREXATE et prenez-le ce jour-là chaque semaine.
- Chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, vérifiez si la dose ou le nombre de comprimés à prendre ont changé.

APO-METHOTREXATE est souvent administré en association avec certains autres médicaments. Si vous prenez plusieurs médicaments, veillez à tous les prendre à l'heure appropriée et à ne pas les mélanger. Demandez à votre médecin ou votre pharmacien de vous aider à trouver un moyen de ne pas oublier de prendre vos médicaments au bon moment.

Votre médecin pourrait vous demander de boire plus de liquides pendant que vous prenez APO-METHOTREXATE, afin que vous uriniez davantage. Une plus grande production d'urine aidera votre corps à éliminer le médicament, et permettra de prévenir l'apparition de problèmes de reins et d'assurer le bon fonctionnement de ces derniers.

Si vous vomissez peu de temps après avoir pris une dose d'APO-METHOTREXATE, consultez votre médecin. Il vous dira si vous devez prendre la dose à nouveau ou si vous devez attendre et la prendre au prochain moment prévu.

Dose habituelle :

On ne prescrit pas la même dose d'APO-METHOTREXATE à tous les patients. La dose utilisée peut dépendre d'un certain nombre de facteurs, entre autres le motif de la prescription du médicament, le poids du patient et la nécessité, ou non, de prendre d'autres médicaments en même temps. Le médecin peut diminuer la dose si vous avez des problèmes rénaux. Si vous prenez ou recevez APO-METHOTREXATE à la maison, suivez les directives de votre médecin ou les directives figurant sur l'étiquette. Pour toute question concernant la dose adéquate d'APO-

METHOTREXATE, renseignez-vous auprès de votre médecin.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop d'APO-METHOTREXATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

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

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus des effets voulus, les médicaments comme APO-METHOTREXATE peuvent produire des effets indésirables. Il se peut aussi qu'en raison de leur mode d'action sur l'organisme, ces médicaments causent d'autres effets indésirables susceptibles de se manifester des mois ou des années après l'arrêt du traitement. Ces effets éloignés dans le temps peuvent comprendre certains types de cancer, comme la leucémie. Informez-vous de la possibilité de ces effets auprès de votre médecin.

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

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent :

- Maux d'estomac, douleur à l'estomac, vomissements, nausées, perte d'appétit, étourdissement, frissons et fièvre, diarrhée ou plaies sur les lèvres ou dans la bouche.
- Chute du nombre de globules blancs, ce qui peut réduire votre résistance aux infections et augmenter vos risques de présenter des feux sauvages (herpès labial), un empoisonnement du sang ou un gonflement des vaisseaux sanguins.
- Fatigue.

Les effets secondaires moins fréquents sont :

- Maux de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, tintements d'oreilles, douleurs aux yeux, éruptions cutanées, sensibilité accrue aux rayons du soleil ou perte de poids inexplicquée.
- Chute du nombre d'autres types de cellules sanguines, ce qui peut accroître vos risques d'ecchymoses, d'hémorragie ou de fatigue.
- Lésions aux poumons.
- Effets nocifs pour l'enfant à naître.
- Convulsions.

En de rares occasions, APO-METHOTREXATE

peut causer d'autres effets secondaires, dont :

- Lésions hépatiques, lésions rénales, douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner, douleur au bas du dos ou dans le côté, sang dans les urines ou les selles, urines foncées.
- Crises d'épilepsie, vision trouble, cécité de brève durée.
- Somnolence, faiblesse.
- Voix rauque.
- Vomissements teintés de sang, selles noires et gluantes ou présence de minuscules points rouges sur la peau.
- Rougissement ou blanchissement de la peau, acné, furoncles, jaunissement et démangeaison de la peau ou des yeux.
- Impuissance ou perte d'intérêt pour le sexe, diminution de la fécondité, fausse couche.
- Diabète, fragilité des os, douleurs musculaires et articulaires.
- Faible tension artérielle.
- Ulcères gastro-intestinaux.

Encore plus rarement, il peut causer :

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

Le méthotrexate peut causer des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces tests et interprétera les résultats. Cela comprend des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales ou ulcères de la bouche.			✓
	Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes.		✓	
	Inflammation des poumons : toux sèche persistante et non productive, essoufflement et fièvre.		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleur thoracique, toux, essoufflement ou fièvre.			✓
	Saignements ou ecchymoses inhabituels.			✓
	Maux de tête intenses.			✓
Rare	Réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, faiblesse, rythme cardiaque rapide, essoufflement, ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue.			✓
	Douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner, douleur au bas du dos ou dans le côté, sang dans les urines ou les selles, urines foncées.		✓	
	Jaunissement des yeux ou de la peau.			✓
	Insuffisance rénale/lésions rénales (incapacité des reins à fonctionner correctement) : enflure des mains, des chevilles ou des pieds. Nausées et vomissements. Sang dans les urines. Variation de la fréquence ou de la quantité des urines.			✓
Inconnu	Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale intense, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements,			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	soif extrême, difficulté à uriner ou à déféquer.			
Inconnu	Problèmes liés au système nerveux central : changements de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, crises convulsives, vomissements, perte de mémoire.			✓
	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue.			✓
	Hémorragie alvéolaire : cracher ou tousser soudainement du sang.			✓

relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez APO-METHOTREXATE hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez APO-METHOTREXATE entre 15 °C et 25 °C. Gardez le flacon de comprimés dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou ceux dont vous n'avez plus besoin. Assurez-vous que tout médicament jeté se trouve hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-METHOTREXATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements pour les consommateurs. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 30 juin 2021

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements