

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr} **METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR**

Méthotrexate injectable

Solution, 7,5 mg/0,15 mL, 10 mg/0,20 mL, 12,5 mg/0,25 mL, 15 mg/0,30 mL, 17,5 mg/0,35 mL, 20 mg/0,40 mL, 22,5 mg/0,45 mL et 25 mg/0,50 mL [chacun correspondant à 50 mg/mL de méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)], dans un auto-injecteur prérempli à dose unique pour usage sous-cutané

Stérile

BP

Immunosuppresseur

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

Date d'approbation initiale :
le 14 SEP 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 254599

TABLEAU DES MATIÈRES

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes.....	19
7.1.2 Allaitement	20
7.1.3 Enfants.....	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	22
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1 Interactions médicamenteuses graves	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.3 Interactions médicament-comportement	24
9.4 Interactions médicament-médicament	25
9.5 Interactions médicament-aliment	30
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	30

9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1	Mode d'action	30
10.2	Pharmacodynamie.....	30
10.3	Pharmacocinétique.....	30
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	35
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	35
14	ESSAIS CLINIQUES.....	36
15	MICROBIOLOGIE	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR (méthotrexate injectable) est indiqué comme médicament antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) pour le traitement des affectations suivantes lorsque les interventions thérapeutiques habituelles ont échoué :

- Psoriasis grave invalidant/arthritis psoriasique chez les patients adultes
- Polyarthrite rhumatoïde sévère invalidante chez les patients adultes

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

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

Restrictions d'utilisation

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR n'est pas indiqué pour le traitement des maladies néoplasiques.

2 CONTRE-INDICATIONS

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR (méthotrexate injectable) est contre-indiqué pour :

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation ou composante de son emballage. Pour une liste complète, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale avec et sans dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).
- Grossesse : Le méthotrexate peut causer la mort fœtale et l'avortement et peut avoir des

effets embryotoxiques et tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Risque tératogène](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- Les femmes aptes à procréer ne devraient pas amorcer un traitement par méthotrexate jusqu'à ce que la grossesse soit exclue et devraient être bien informées des risques importants sur le fœtus si elles deviennent enceintes durant le traitement. La grossesse devrait être évitée lorsqu'un des partenaires reçoit du méthotrexate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Risque tératogène](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Les mères qui allaitent: En raison du risque important de réactions indésirables chez les nourrissons allaités (voir [7.1.2 Allaitement](#)).
- Les patients ayant des problèmes d'alcoolisme et souffrant de maladie du foie causée par l'alcoolisme ou de toute autre maladie chronique du foie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).
- Les patients atteints de dyscrasie sanguine, par exemple : hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopenie ou anémie sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).
- Avec une anesthésie par protoxyde d'azote (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR (méthotrexate injectable) ne devrait être prescrit que par des professionnels de la santé possédant des connaissances et de l'expérience en matière de traitement immunosuppresseur en raison de la possibilité de graves réactions toxiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- Utilisation durant la grossesse : le méthotrexate cause la mort fœtale et d'autres anomalies congénitales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Risque tératogène](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Par conséquent, l'emploi est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer jusqu'à ce que la grossesse soit exclue (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doit être administrée **une fois par semaine seulement**. Les erreurs de posologie lors de l'emploi de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR (méthotrexate injectable) peuvent entraîner de graves réactions indésirables, voire la mort.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les produits médicamenteux à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter toute particule ou décoloration avant l'administration, chaque fois que la solution et le récipient le permettent.
- L'élimination du méthotrexate est ralentie chez les patients présentant une distribution liquidienne dans le troisième espace (ascites, épanchement pleural). Ces patients nécessitent un suivi minutieux en matière de toxicité, auquel cas une réduction de la dose ou l'interruption du traitement au méthotrexate seraient indiquées.
- Utiliser une autre formulation de méthotrexate pour une posologie alternative chez les patients qui nécessitent une administration orale, intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, intrathécale, des doses inférieures à 7,5 mg par semaine, des doses supérieures à 25 mg par semaine, des schémas posologiques à forte dose ou des ajustements de dose par paliers inférieurs à 2,5 mg.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Psoriasis

- Schéma posologique sous-cutané hebdomadaire unique : 7,5 à 25 mg par semaine jusqu'à l'obtention de la réponse désirée.

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**. La posologie de chaque schéma peut être graduellement modifiée par 2,5 mg par semaine pour obtenir une réponse clinique optimale. On ne devrait pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg.

Lorsqu'une réponse clinique optimale est obtenue, le schéma posologique devrait être réduit à la quantité la plus petite de médicament pour la plus grande période de repos. L'utilisation de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR pourrait permettre le retour aux traitements topiques conventionnels, ce qui devrait être encouragé.

Polyarthrite rhumatoïde

- Schéma posologique sous-cutané hebdomadaire unique : 7,5 à 25 mg par semaine jusqu'à l'obtention de la réponse désirée.

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**. Selon l'activité de la maladie et le seuil de tolérance du patient, la dose initiale pourrait être augmentée de manière graduelle par intervalles de 2,5 mg par semaine pour obtenir une réponse clinique optimale. On ne devrait pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg.

La réponse au traitement débute généralement entre trois à six semaines après le début du traitement et peut continuer à s'améliorer durant 12 semaines ou plus. Lors de l'atteinte du résultat thérapeutique voulu, le schéma posologique devrait être réduit graduellement à la dose d'entretien efficace la plus faible.

Populations particulières

Insuffisance rénale : METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le méthotrexate est excrété en grande partie par les reins, donc, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale faible ou modérée, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir l'accumulation du médicament. Le Tableau 1 fournit les doses de départ recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster davantage la posologie en raison de la grande variabilité pharmacocinétique entre les sujets.

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

Clairance de la créatinine (mL/min)	% de la dose normale à administrer
≥ 90	Dose complète
60-89	75
30-59	50
< 30	Ne pas utiliser; utiliser un autre traitement

Insuffisance hépatique : METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie alcoolique du foie ou d'une autre maladie chronique du foie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Enfants (< 18 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

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

4.4 Administration

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est injectée **une fois par semaine**.

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doit être prescrite uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans l'emploi du méthotrexate et qui comprennent bien les risques associés

au traitement par le méthotrexate.

L'administration doit être effectuée systématiquement par des professionnels de la santé. Le professionnel de la santé traitant peut, dans certains cas où il le juge approprié, déléguer l'administration sous-cutanée au patient lui-même ou au soignant. Dans ces cas, les patients ou soignants doivent recevoir une formation adéquate sur comment préparer et administrer correctement METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. La première injection de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR devrait tout au moins être administrée sous la surveillance directe d'un médecin.

Les professionnels de la santé devraient soit imprimer ou s'assurer que les patients ont accès à la carte-patient METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR (disponible sur www.accordhealth.ca), qui peut être utilisée comme un rappel du jour de la semaine pour la dose hebdomadaire et des principaux symptômes de surdosage.

La solution METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR devrait être de couleur jaunâtre, limpide et sans particules. Inspecter visuellement METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR pour y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration.

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue est oubliée, la dose suivante doit être administrée dès que possible. Toutefois, la dose hebdomadaire totale ne doit pas dépasser 25 mg.

5 SURDOSAGE

Au premier signe d'ulcération ou de saignement, de diarrhée, de nausée ou de vomissement, de démangeaison de la peau, ou de dépression marquée du système hématopoïétique, METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doit être interrompu ou la dose doit être réduite.

L'usage de la leucovorine est indiqué pour diminuer la toxicité et pour contrecarrer les effets d'un surdosage de méthotrexate administré par erreur. L'administration de leucovorine devrait être effectuée le plus rapidement possible. Plus l'intervalle entre l'administration de méthotrexate et de la leucovorine s'agrandit, moins cette dernière sera efficace pour contrecarrer les effets de la toxicité. La surveillance du taux de méthotrexate sérique est essentielle pour déterminer la dose et la durée optimale de l'administration de la leucovorine.

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution, auto-injecteur prérempli à dose unique, 7,5 mg/0,15 mL, 10 mg/0,20 mL, 12,5 mg/0,25 mL, 15 mg/0,30 mL, 17,5 mg/0,35 mL, 20 mg/0,40 mL, 22,5 mg/0,45 mL et 25 mg/0,50 mL [chacun correspondant à 50 mg/mL de méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)]	Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour injection.

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR 50 mg/mL (sous forme de méthotrexate sodique) est disponible comme un auto-injecteur pré-rempli à dose unique contenant une solution limpide, jaunâtre sans particules.

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est offert comme suit (dans un emballage de code couleur):

- 1 auto-injecteur prérempli de 0,15 mL de solution contenant 7,5 mg de méthotrexate (gris)
- 1 auto-injecteur prérempli de 0,20 mL de solution contenant 10 mg de méthotrexate (vert pâle)
- 1 auto-injecteur prérempli de 0,25 mL de solution contenant 12,5 mg de méthotrexate (bleu pâle)
- 1 auto-injecteur prérempli de 0,30 mL de solution contenant 15 mg de méthotrexate (violet)
- 1 auto-injecteur prérempli de 0,35 mL de solution contenant 17,5 mg de méthotrexate (rose)
- 1 auto-injecteur prérempli de 0,40 mL de solution contenant 20 mg de méthotrexate (rouge)
- 1 auto-injecteur prérempli de 0,45 mL de solution contenant 22,5 mg de méthotrexate (vert foncé)
- 1 auto-injecteur prérempli de 0,50 mL de solution contenant 25 mg de méthotrexate (bleu foncé)

Tous les teneurs des auto-injecteurs pré-remplis sont disponibles séparément en boîtes de 1, 4 ou 8.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR a la possibilité de réactions toxiques importantes pouvant entraîner la mort.

Des toxicités fatales ont été signalées en lien avec une administration quotidienne (par inadvertance) plutôt qu'hebdomadaire. On doit souligner au patient que la dose recommandée n'est prise qu'une fois par semaine.

Des décès ont été signalés chez des patients utilisant le méthotrexate pour traiter le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. En raison de la possibilité de réactions toxiques importantes, le professionnel de la santé devrait informer le patient des risques encourus et le surveiller en continu durant le traitement.

Le méthotrexate est souvent utilisé en clinique à des doses presque toxiques et peut provoquer une grave dépression de tous les éléments cellulaires du sang.

La fréquence et la sévérité des effets toxiques sont généralement en directe proportion par rapport à la dose, à la fréquence d'administration, ou temps exposé, mais ceux-ci se manifestent, peu importe la dose. Puisque ces effets peuvent survenir à tout moment durant le traitement, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite des patients recevant METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement. Les signes d'ulcération et de saignement gastro-intestinaux, y compris les saignements de la bouche, la dépression de la moelle osseuse, principalement de la série des globules blancs et l'alopecie, sont des indications de toxicité. Lorsque de telles réactions surviennent, on doit réduire la dose ou cesser le traitement, puis prendre les mesures qui s'imposent. Au besoin, cela peut inclure l'administration de leucovorine calcique et/ou le recours à l'hémodialyse intermittente critique à l'aide d'un dialyseur à haut débit (voir [5 SURDOSAGE](#)). La reprise potentielle du traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doit être effectuée avec prudence, en tenant compte des besoins futurs en matière de médication et en faisant preuve d'une vigilance accrue pour déceler les éventuels signes de toxicité.

La toxicité du méthotrexate pour la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal dépend moins de la dose que de la durée d'exposition de ces organes au médicament et de sa concentration extracellulaire (plasma). Pour la moelle osseuse et le tractus gastro-intestinal, le facteur temps critique a été défini à environ 42 heures et la concentration plasmatique critique à $2 \times 10^{-8} \text{M}$. Ces deux facteurs doivent être dépassés pour que la toxicité se produise sur ces organes. Cette toxicité peut être minimisée par l'administration appropriée de leucovorine calcique.

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

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doit être employé avec extrême prudence en présence de débilité.

Cancérogenèse et mutagenèse

Il n'existe aucune donnée contrôlée sur le risque de néoplasie chez l'humain lors de l'utilisation du méthotrexate. Le méthotrexate a fait l'objet de nombreux tests sur les animaux pour en déterminer le potentiel carcinogène qui ont donné des résultats peu concluants (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Bien qu'il ait été prouvé que le méthotrexate pouvait causer des lésions chromosomiques dans les cellules somatiques chez les animaux et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, la portée clinique de ces constatations demeure incertaine. L'évaluation du potentiel carcinogène du méthotrexate est complexe en raison des données probantes contradictoires concernant un risque accru de formation de tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les avantages devraient être comparés aux risques potentiels avant l'utilisation du méthotrexate seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, surtout chez les jeunes adultes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le méthotrexate peut provoquer des effets indésirables tels que des étourdissements et de la fatigue qui peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Gastro-intestinal

En cas de vomissements, de la diarrhée ou de stomatite entraînant la déshydratation, l'usage de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR devrait être interrompu jusqu'au rétablissement.

La diarrhée et la stomatite ulcéreuses nécessitent l'interruption du traitement; autrement, il y a risque d'entérite hémorragique et de décès par perforation de l'intestin. METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doit être employé avec extrême prudence en présence d'ulcère gastro-duodéal ou de colite ulcéreuse.

Une toxicité gastro-intestinale grave et inattendue (parfois fatale) a été signalée avec l'administration concomitante de méthotrexate (généralement à forte dose) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients traités à l'aide d'IPP puisque le traitement concomitant de certains IPP comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole au méthotrexate (à forte dose) pourrait accroître et prolonger la concentration sérique de méthotrexate et/ou de 7-hydroxyméthotrexate, son métabolite associé, ce qui

pourrait entraîner une intoxication au méthotrexate (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Hématologique

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR pourrait entraîner une dépression médullaire marquée causant l'anémie, l'anémie aplasique, la pancytopenie, la leucopénie, la neutropénie et/ou la thrombocytopenie. METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR devrait être employé avec prudence chez les patients souffrant d'aplasie médullaire et ayant subi ou subissant une radiothérapie. Faire preuve d'extrême prudence en cas d'utilisation du médicament chez les patients atteints d'affectation maligne ou de détérioration hématopoïétique préexistante. Durant les essais cliniques contrôlés ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde (n = 128), on a remarqué une leucopénie (GB < 3000/mm³) chez deux patients, une thrombocytopenie (plaquettes < 1 000 000/mm³) chez six patients et une pancytopenie chez deux patients.

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR devrait être interrompu en cas de diminution significative de la numération globulaire. Les patients souffrant de granulocytopenie grave et de fièvre devraient faire l'objet d'un examen immédiatement et recevoir une antibiothérapie à large spectre par voie parentérale.

Une dépression médullaire et une anémie aplasique d'ampleur imprévue (parfois fatale) ont été signalées avec l'administration concomitante de méthotrexate (généralement à forte dose) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR comporte un potentiel d'hépatotoxicité aiguë chronique, en particulier à haute dose et avec un traitement prolongé. Une atrophie hépatique, une nécrose, une cirrhose, des changements graisseux et une fibrose périportale ont été rapportés.

On remarque fréquemment une élévation des enzymes hépatiques après l'administration de méthotrexate. Il ne s'agit généralement pas d'une raison pour modifier le traitement avec METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. Toutefois, des anomalies hépatiques persistantes et/ou une diminution de l'albumine sérique pourraient être des indicateurs de toxicité hépatique sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, Hépatique](#)).

La toxicité chronique peut entraîner la mort; elle se produit généralement à la suite d'un usage prolongé (habituellement deux ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 gramme.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation des infections à l'hépatite B et C, entraînant dans certains cas la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)). Quelques cas de réactivation du virus de l'hépatite B sont survenus après l'arrêt du traitement par le méthotrexate. Des évaluations cliniques et en laboratoire servant à détecter les infections aux virus de l'hépatite B et C devraient être effectuées avant d'amorcer un traitement par le

méthotrexate. Le méthotrexate n'est pas recommandé chez les patients souffrants d'une infection au virus de l'hépatite B ou C active ou chronique.

Patients atteints de psoriasis : Une biopsie du foie après un usage continu démontre souvent des changements de nature histologique. On a également signalé des cas de fibrose et de cirrhose et ces lésions pourraient ne pas être précédées par des symptômes ou une fonction hépatique anormale selon les tests de fonction hépatique. Dans le cadre des études auprès des patients souffrant de psoriasis, l'hépatotoxicité semblait être le résultat d'une dose totale cumulative et être aggravée par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et l'âge avancé. Aucun taux d'incidence précis n'a été déterminé; le taux de progression et la réversibilité des lésions sont inconnus. Une attention particulière est recommandée en cas de lésions au foie ou de diminution de la fonction hépatique préexistantes.

Le développement de lésions de fibrose ou de cirrhose peut n'être détectable que par la présence de lésions par biopsie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, Hépatique](#)).

Une fibrose ou une cirrhose modérée mène normalement à l'interruption du traitement; une fibrose légère devrait normalement nécessiter une nouvelle biopsie dans les six mois suivants. Des signes histologiques moins sévères comme une modification des tissus adipeux et une légère inflammation portique sont relativement fréquents avant le début du traitement. Bien que ces changements légers ne soient généralement pas suffisants pour éviter ou interrompre l'usage du méthotrexate, on recommande de faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament.

La polyarthrite rhumatoïde : L'expérience clinique liée aux maladies du foie chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais l'âge avancé lors de la première utilisation du méthotrexate et l'allongement de la durée du traitement ont été rapportés comme facteurs de risque d'hépatotoxicité. Les tests de fonction hépatique sont peu fiables pour prédire les changements histologiques au sein de cette population.

Des anomalies persistantes des tests de fonction hépatique pourraient précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Si les résultats de la biopsie du foie présentent de légers changements (I, II ou IIIa sur l'échelle de Roenigk), il est possible de continuer le traitement à l'aide de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR en effectuant un suivi du patient selon les recommandations énumérées ci-dessus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, Hépatique](#)). On devrait cesser l'utilisation de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR chez tout patient dont les résultats de fonction hépatique sont constamment anormaux, qui refuse de subir une biopsie du foie ou dont les résultats de biopsie démontrent des changements modérés à sévères (IIIb ou IV sur l'échelle de Roenigk).

Il existe une expérience combinée signalée chez 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

ayant subi des biopsies du foie avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1500 mg) et chez 714 patients ayant subi une biopsie durant le traitement seulement. On a signalé seulement 64 (7 %) cas de fibrose et 1 (0.1 %) cas de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 d'entre eux étaient considérés comme étant légers. La teinture de réticuline est beaucoup plus sensible à la fibrose précoce et son utilisation pourrait être la cause de l'augmentation de ces chiffres. On ignore si une utilisation prolongée pourrait augmenter ces risques.

Immunitaire

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR devrait être employé avec une extrême prudence en présence d'une infection active et est contre-indiqué chez les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire.

Le méthotrexate peut provoquer la réactivation d'infections chroniques inactives telles que le zona, la tuberculose, l'hépatite B ou l'hépatite C (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

L'immunisation pourrait être inefficace lors de l'administration concomitante d'un traitement au méthotrexate. L'immunisation sous forme de vaccins à virus vivants n'est généralement pas recommandée. Les patients sous méthotrexate doivent éviter tout contact avec des personnes qui ont reçu un vaccin antipoliomyélitique vivant pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Des cas d'infections disséminées au virus de la vaccine à la suite d'une immunisation au virus de la variole ont été signalés chez des patients traités au méthotrexate. Des cas d'hypogammaglobulinémie ont rarement été signalés.

Des infections opportunistes potentiellement mortelles, en particulier la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, peuvent survenir avec le traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#))

Surveillance et tests de laboratoire

Généralités : Les patients suivant un traitement au méthotrexate devraient être informés des signes et symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'un suivi minutieux afin de détecter les effets toxiques rapidement.

L'évaluation de départ devrait comprendre une formule sanguine complète (FSC) avec numération plaquettaire différentielle, mesure des enzymes hépatiques, mesure de la fonction rénale et une radiographie du thorax. Durant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis, on recommande la surveillance des paramètres suivants : hématologie chaque mois, puis mesure du niveau d'enzymes hépatiques et évaluation de la fonction rénale tous les mois ou deux mois.

On recommande une surveillance plus fréquente durant le traitement initial ou en cas de changement de dose lorsque la concentration de méthotrexate dans le sang risque d'être plus élevée (p. ex. en cas de déshydratation).

Hépatique : Des tests de fonction hépatique devraient être effectués avant le début du traitement avec METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR et devraient être répétés régulièrement pendant la durée du traitement. Les tests de fonction hépatique doivent être effectués au départ et à des intervalles de 4 à 8 semaines chez les patients recevant du méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde. Le lien entre les résultats anormaux aux tests de fonction hépatique et la fibrose ou la cirrhose n'a pas été établi. Des anomalies passagères lors de tests de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration de méthotrexate et une modification du traitement au méthotrexate n'est généralement pas nécessaire. Des anomalies persistantes lors de tests de la fonction hépatique avant l'administration et/ou la diminution de l'albumine sérique pourraient constituer un signe d'hépatotoxicité sévère et nécessitent un examen.

Les patients obèses, diabétiques, atteints de fibrose hépatique ou de stéatohépatite présentent un risque accru de lésion hépatique et de fibrose secondaire au méthotrexate et doivent être étroitement surveillés.

Les biopsies hépatiques avant le traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR ne sont pas systématiquement indiquées pour la polyarthrite rhumatoïde. Une biopsie hépatique avant le traitement doit être effectuée chez les patients ayant des antécédents de consommation excessive d'alcool, des valeurs de base des tests de la fonction hépatique constamment anormales ou une infection chronique par l'hépatite B ou C. Pendant le traitement, une biopsie hépatique doit être effectuée en cas d'anomalies persistantes des tests de fonction hépatique ou de diminution de l'albumine sérique en dessous de la plage normale (dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde bien contrôlée).

Dans le psoriasis, les lésions hépatiques et les tests de fonction hépatique, y compris l'albumine sérique et le temps de prothrombine, doivent être effectués plusieurs fois avant l'administration, mais les résultats sont souvent normaux face au développement d'une fibrose ou d'une cirrhose.

Des biopsies hépatiques périodiques sont recommandées pour les patients psoriasiques qui sont sous traitement à long terme. La recommandation est d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant le début du traitement ou peu de temps après le début du traitement (4 à 8 semaines) ; 2) après une dose cumulée totale de 1,5 gramme ; et 3) après chaque 1,0 à 1,5 gramme supplémentaire.

Fonction respiratoire : Les tests de fonction respiratoire pourraient être utiles si l'on suspecte la présence de maladie pulmonaire causée par le traitement au méthotrexate, plus particulièrement si l'on a accès aux résultats de départ.

Surveillance du taux sérique : La surveillance du taux de méthotrexate sérique peut identifier les problèmes nécessitant une intervention pour considérablement réduire le risque de toxicité et de décès lié au méthotrexate.

La surveillance systématique des taux peut être bénéfique pour les patients sujets aux affections

suivantes qui sont prédisposés à développer des taux de méthotrexate élevés ou prolongés et qui bénéficient d'une surveillance systématique des taux (ex. épanchement pleural, ascites, obstruction du tractus gastro-intestinal, traitement antérieur au cisplatine, déshydratation, acidurie et atteinte de la fonction rénale).

Certains patients pourraient présenter un retard de l'élimination du méthotrexate en l'absence de ces affectations mentionnées ci-dessus. Il est important d'identifier ces patients dans les 48 heures, puisque la toxicité causée par le méthotrexate pourrait ne pas être réversible si le traitement par leucovorine est administré après plus de 42 à 48 heures.

Dans les conditions mentionnées aux deux paragraphes ci-dessus, la surveillance de la concentration de méthotrexate devrait comprendre l'évaluation du taux de méthotrexate après 24, 48 et 72 heures, ainsi que l'évaluation du taux de diminution de la concentration de méthotrexate (pour déterminer la durée de l'administration de leucovorine).

Neurologique

Des cas d'effets indésirables neurologiques sévères, allant des céphalées à la paralysie, en passant par le coma et les épisodes ressemblant à des accidents vasculaires cérébraux, ont été rapportés principalement chez des jeunes et des adolescents recevant du méthotrexate en association avec la cytarabine.

Encéphalite aiguë et encéphalopathie aiguë : L'administration intraveineuse de méthotrexate peut entraîner une encéphalite aiguë/encéphalopathie aiguë d'issue fatale.

Syndrome neurologique aigu : Un syndrome neurologique aigu transitoire, se manifestant par des anomalies du comportement, une hémiparésie, des signes sensorimoteurs focaux, y compris une cécité transitoire, et des réflexes anormaux a été observé chez des patients traités avec de fortes doses de méthotrexate. La cause exacte est inconnue.

Toxicité sur le système nerveux central (SNC) : Après l'utilisation intrathécale de méthotrexate, une toxicité sur le SNC peut survenir. La toxicité du SNC peut être classée comme :

- Arachnoïdite chimique se manifestant par des maux de tête, des maux de dos, une rigidité nucale et de la fièvre;
- Parésie, généralement transitoire, se manifestant par une paraplégie impliquant une ou plusieurs racines nerveuses spinales;
- Leucoencéphalopathie chronique se manifestant par confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, convulsions et coma. Cette condition peut être progressive et même mortelle.

Leucoencéphalopathie : Des cas de leucoencéphalopathie ont été signalés après l'administration intraveineuse de méthotrexate à des patients ayant subi une irradiation craniospinale. Une neurotoxicité grave, se manifestant fréquemment par des convulsions généralisées ou focales, a été rapportée avec une fréquence accrue inattendue chez les patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique qui ont été traités avec une dose intermédiaire de méthotrexate

intraveineux (1 g/m²). Les patients symptomatiques présentaient souvent une leucoencéphalopathie et/ou des calcifications microangiopathiques lors des études d'imagerie diagnostique. Une leucoencéphalopathie chronique a également été rapportée chez des patients ayant reçu des doses répétées de méthotrexate à forte dose avec leucovorine de sauvetage même sans irradiation crânienne. Des cas d'encéphalopathie/leucoencéphalopathie ont également été signalés chez des patients ayant reçu de faibles doses (jusqu'à 25 mg/semaine) de traitement par méthotrexate pour la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique. Ainsi, l'encéphalopathie/leucoencéphalopathie ne peut être exclue dans les indications non oncologiques. L'arrêt du méthotrexate n'entraîne pas toujours une guérison complète.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : Des cas de LMP progressive, y compris des cas mortels, ont été signalés avec l'utilisation du méthotrexate. La LEMP est une maladie démyélinisante rare et souvent mortelle attribuée à la présence dans le SNC du virus John Cunningham (JCV) et à sa réactivation chez les personnes dont la fonction immunitaire est affaiblie. Les professionnels de la santé doivent envisager la LEMP chez les patients présentant des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux nouveaux ou s'aggravant et doivent prendre les mesures diagnostiques appropriées. Si une LEMP est suspectée, la poursuite de l'administration de méthotrexate doit être suspendue. Si la LEMP est confirmée, le méthotrexate doit être arrêté définitivement.

Rénal

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale avec et sans dialyse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le traitement par le méthotrexate chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée devrait être effectué avec extrême prudence et à des doses réduites, puisque la dysfonction rénale peut prolonger l'élimination du méthotrexate ([4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#)).

Le méthotrexate peut entraîner une atteinte rénale qui pourrait provoquer une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est principalement causée par la précipitation de méthotrexate et de 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Porter une attention soutenue à la fonction rénale, plus particulièrement à l'adéquation de l'hydratation et aux niveaux de méthotrexate sérique et de créatinine, est essentiel à l'administration du traitement en toute sécurité.

On a fait état de néphrite lors de la coadministration avec une anesthésie par protoxyde d'azote chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

On a signalé que le méthotrexate causait une altération de la fertilité, une oligospermie, une dysfonction menstruelle et une aménorrhée chez les humains, pendant le traitement et pour une

courte période de temps après l'abandon.

- **Risque tératogène**

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour les indications non-oncologiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le méthotrexate est un puissant tératogène chez l'humain dont l'exposition en cours de grossesse accroît le risque d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérin et de malformations congénitales (par exemple, craniofacial, cardiovasculaire, système nerveux central et lié aux extrémités) (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Dans les études sur les animaux, le méthotrexate a démontré une toxicité reproductive, surtout pendant le premier trimestre. Il faut donc discuter des risques possibles d'effets sur la reproduction, les pertes de grossesses et les malformations congénitales avec les hommes et les femmes en âge de procréer.

L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. Lorsque des femmes en âge de procréer sont traitées, il faut s'assurer qu'une méthode de contraception efficace est utilisée tout au long du traitement et pendant au moins six mois à un an après la fin du traitement par le méthotrexate (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Pendant le traitement, les tests de grossesse doivent être répétés selon les besoins cliniques (p. ex. après tout intervalle de contraception).

On ignore si le méthotrexate est présent dans le liquide séminal. Le méthotrexate s'est avéré être génotoxique dans les études sur les animaux; le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut donc pas être complètement exclu. Les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer le risque de malformations ou de fausses couches découlant d'une exposition paternelle. En guise de mesure préventive, on recommande aux patients masculins sexuellement actifs ou à leurs partenaires d'utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins six (6) mois à un an après la fin du traitement par le méthotrexate. Les hommes doivent s'abstenir de faire des dons de sperme pendant le traitement et pendant 6 mois à un an après la fin du traitement par le méthotrexate.

Si la grossesse survient pendant le traitement par le méthotrexate ou après un an suivant l'arrêt du traitement avec le méthotrexate, on doit aviser la patiente des risques d'effets nocifs pour l'enfant en lien avec le traitement. Des examens par ultrasons devraient être effectués pour confirmer le développement normal du fœtus.

Respiratoire

Les maladies respiratoires causées par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constituent des lésions potentiellement dangereuses qui peuvent survenir à toutes les doses et en tout temps durant le traitement avec METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. Elles ne sont pas toujours complètement réversibles et des décès ont été signalés.

Les symptômes pulmonaires (particulièrement la toux sèche sans expectoration) ou une pneumonie non infectieuse durant le traitement par méthotrexate pourraient être le signe de lésions potentiellement dangereuses et nécessitent l'interruption du traitement de même qu'un

examen additionnel. D'autres symptômes typiques peuvent inclure une fièvre, de la toux, de la dyspnée, une hypoxémie et une infiltration visible sur une radiographie du thorax; la possibilité d'une infection (y compris la pneumonie) doit être écartée.

Une hémorragie alvéolaire diffuse a été rapportée avec le méthotrexate. Cet effet peut également être associé avec une vasculite ou d'autres comorbidités. Lorsqu'une hémorragie alvéolaire diffuse est soupçonnée, on doit rapidement procéder à des examens (p. ex. bronchoscopie précoce avec lavage bronchoalvéolaire en série, biopsie diagnostique, etc.) plus approfondis pour confirmer le diagnostic.

Une pneumonie (qui peut parfois mener à une insuffisance respiratoire) peut se déclarer. Des infections opportunistes pouvant entraîner la mort, particulièrement la pneumonie causée par *Pneumocystis jiroveci*, peuvent survenir durant le traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'infection à *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.

Peau

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On doit éviter toute grossesse si l'un ou l'autre des partenaires est sous traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)).

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR peut provoquer la mort du fœtus, une embryotoxicité, un avortement ou des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Des avortements spontanés ont été rapportés chez 42,5 % des femmes enceintes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine), contre un taux rapporté de 22,5 % chez des patientes atteintes de la même maladie et traitées par des médicaments autres que le méthotrexate. Des malformations congénitales majeures sont survenues dans 6,6

% des naissances vivantes chez les femmes exposées à un traitement au méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, contre environ 4 % des naissances vivantes chez des patientes atteintes de la même maladie et traitées par des médicaments autres que le méthotrexate. Il existe des données insuffisantes sur l'exposition au méthotrexate pendant la grossesse supérieure à 30 mg/semaine, mais des taux plus élevés de fausses couches et de malformations congénitales sont attendus.

Le risque d'effets sur la reproduction devrait être discuté avec les patients, hommes et femmes, qui prennent METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.

Les femmes aptes à procréer ne devraient pas amorcer un traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR jusqu'à ce que la grossesse soit exclue et devraient être bien informées des risques importants sur le fœtus si elles deviennent enceintes durant le traitement. Tout au long du traitement et pendant au moins six (6) mois à un an après la fin du traitement avec le méthotrexate, on doit utiliser une méthode efficace de contraception. En cours de traitement, on doit répéter les tests de grossesse en fonction des exigences cliniques (p. ex. après tout écart de contraception). Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées en matière de prévention de la grossesse et de planification des naissances.

Lorsque le méthotrexate a été arrêté avant la conception, des grossesses normales ont été rapportées.

7.1.2 Allaitement

Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. En raison du risque d'effets secondaires graves chez les nourrissons allaités, le méthotrexate est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant l'administration de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les individus plus âgés (≥ 65 ans). En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folates au sein de cette population, il est préférable d'administrer des doses relativement faibles (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#)) et de surveiller étroitement ces patients pour tout signe d'intoxication précoce.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En général, l'incidence et la gravité des effets secondaires aigus sont reliées à la dose, la fréquence d'administration, ainsi que la durée d'exposition à un taux de méthotrexate sanguin élevé dans les organes ciblés. Les réactions les plus graves sont abordées dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Les réactions indésirables les plus fréquentes avec le méthotrexate comprennent l'augmentation des enzymes hépatiques (15%), la nausée/le vomissement (10%), la stomatite ulcéreuse (3% to 10%), la thrombocytopénie (3% to 10%), la leukopénie (1-3%), l'éruption cutanée, le prurit, la dermatite, (1-3%), l'alopecie (1-3%), la diarrhée (1-3%), les vertiges (1-3%), pancytopénie (1-3%), and la détresse abdominale/la dyspepsie. D'autres effets indésirables fréquemment rapportés sont les malaises, la fatigue excessive, les frissons et la fièvre, et la diminution de la résistance aux infections. Des plaques de psoriasis douloureuses font rarement leur apparition. Le Tableau 3 donne un aperçu des effets indésirables supplémentaires observés avec l'utilisation du méthotrexate.

Tableau 3 - Effets indésirables au médicament selon la classe de système d'organe

Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques	Anémie, agranulocytose et épisodes d'aplasie médullaire sévère, troubles lymphoprolifératifs.
Troubles cardiaques	Péricardite, épanchement péricardique et tamponnade péricardique.
Troubles de la vision	Perturbations visuelles et rétinopathie.
Troubles gastro-intestinaux	Perte d'appétit, aphtes, pharyngite, entérite, ulcères gastro-intestinaux, hématurie, hématorrhée et mégacolon toxique.
Troubles généraux et conditions au site d'injection	Réactions allergiques, choc anaphylactique, vascularite allergique, conjonctivite, sepsie, trouble de la cicatrisation, hypogammaglobulinémie et affectations locales (formation d'un abcès stérile, lipodystrophie) au site d'injection à la suite de l'administration intramusculaire ou sous-cutanée.
Troubles hépatobiliaires	Cirrhose, fibrose, dégénérescence graisseuse du foie, diminution de l'albumine sérique, hépatite aiguë et insuffisance hépatique.
Troubles métaboliques et nutritionnels	Apparition précoce du diabète sucré.
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie, myalgie et ostéoporose, ostéonécrose de la mâchoire (secondaires aux troubles lymphoprolifératifs).
Néoplasmes bénins, malins et	Lymphome/syndrome lymphoprolifératif : on a fait état de

non spécifiques (incluant les kystes et les polypes).	cas individuels de lymphome et de syndrome lymphoprolifératif, qui pour plusieurs d'entre eux, se sont résorbés lorsqu'on a mis fin au traitement par le méthotrexate.
Troubles du système nerveux	Maux de tête, fatigue, confusion, dépression, troubles de la vision, douleur, asthénie ou paresthésie/ hypoesthésie, modification du goût (goût métallique), convulsions, méningisme, paralysie et leucoencéphalopathie.
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale grave, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a également observé une protéinurie.
Troubles du système reproducteur et des glandes mammaires	Inflammation et ulcération vaginales, perte de libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, trouble du cycle menstruel et écoulement vaginal.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent liée à l'éosinophilie, les symptômes indiquant la présence de lésions pulmonaires sévères (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche sans expectoration, essoufflement, et fièvre, fibrose pulmonaire, pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> , essoufflement, asthme bronchique, épanchement pleural, épistaxis, et hémorragie alvéolaire diffuse.
Troubles de la peau et des structures cutanées	Exanthème, érythème, prurit, photosensibilité, augmentation des nodules rhumatismaux, zona, vascularite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire, augmentation de la pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), augmentation des changements de la pigmentation des ongles, paronychie aiguë, furonculose et télangiectasie.
Troubles vasculaires	Hypotension et manifestations thromboemboliques.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les résultats hématologiques et biologiques anormaux sont abordés dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

Tableau 4 - Effets indésirables observés après la mise en marché selon la classe de système d'organe

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Troubles du système sanguin et lymphatique	Anémie aplasique; anémie mégaloblastique; éosinophilie; hypogammaglobulinémie; lymphadénopathie; neutropénie; thrombose de la veine rénale
Troubles ophtalmologiques	Cécité passagère/perde de vision
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale; gingivite; glossite; pancréatite; perforation intestinale; péritonite non infectieuse
Troubles d'ordre général et réactions au point d'injection	Asthénie; enflure/oedème à des points autres que le point d'injection; malaise; pyrexie; réactions anaphylactiques
Troubles hépatobiliaires	Anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de phosphatase alcaline et de bilirubine); insuffisance hépatique
Infections et infestations	Aggravation de l'infection de l'hépatite C; cryptococcose; hépatite herpétique; herpès disséminé; histoplasmosse; infection à cytomégalovirus (y compris la pneumonie à cytomégalovirus); infections (y compris septicémie fatale); nocardiose; pneumonie; pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> ; réactivation de l'infection à hépatite B ou d'une autre infection chronique inactive; zona
Troubles de l'appareil locomoteur, des tissus conjonctifs et des os	Fracture de stress; ostéonécrose
Troubles du système nerveux	Arachnoïdite; ataxie; démence; encéphalopathie; hausse de la pression du liquide céphalorachidien; méningite aseptique aiguë; neurotoxicité; paraplégie; paresthésie; stupeur
Grossesse, puerpéralité et périnatalité	Mort fœtale, avortement
Troubles psychiatriques	Altérations de l'humeur
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Dysfonctionnement urogénital
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur thoracique; dyspnée; hypoxie; maladie pulmonaire interstitielle chronique

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux; nécrose au site d'injection; pétéchie; réactions cutanées locales au point d'injection (comme sensation de brûlure, érythème, enflure, décoloration, prurit, démangeaisons sévères, douleur); ulcère cutané;

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'emploi d'anesthésie par protoxyde d'azote et de méthotrexate est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Effets sur la fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation excessive d'alcool avec METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas été spécifiquement étudiés.

Le méthotrexate peut entraîner des effets indésirables comme des vertiges et de la fatigue, ce qui peut altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone	É	L'administration d'amiodarone à des patients recevant un traitement au méthotrexate pour le psoriasis a induit des lésions cutanées ulcérées	Utiliser avec précaution.
Ciprofloxacine	T	Le transport tubulaire rénal est diminué par la ciprofloxacine.	Le niveau de méthotrexate sérique et la fonction rénale doivent être surveillés attentivement lors de l'utilisation de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR avec ce médicament.
Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)	T	L'utilisation combinée du méthotrexate avec de l'or (orale ou parentérale), de la pénicillamine, de l'hydroxychloroquine ou de la sulfasalazine n'a pas été étudiée et peut augmenter l'incidence des effets indésirables.	Utiliser avec précaution.
Diurétiques	É	Une suppression de la moelle osseuse et une diminution des taux de folates ont été décrites lors de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.	Utiliser avec précaution.
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques comme la sulfonylurée, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides, certains antibiotiques, dont la pénicilline, la tétracycline, la pristnamycine, le	T	Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et la toxicité peut être augmentée en raison du déplacement par d'autres médicaments fortement liés.	Utiliser avec précaution.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
probénécide et le chloramphénicol.			
Hépatotoxines comme leflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes)	É	Le potentiel d'augmentation de l'hépatotoxicité lorsque METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est administré avec d'autres agents hépatotoxiques n'a pas été évalué. Cependant, une hépatotoxicité a été rapportée dans de tels cas.	Les patients recevant un traitement concomitant avec METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR et d'autres agents potentiellement hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés pour détecter un éventuel risque accru d'hépatotoxicité.
Léflunomide	T	Le méthotrexate en association avec le léflunomide peut augmenter le risque de pancytopénie.	Utiliser avec précaution.
Mercaptopurine	T	Le méthotrexate augmente les taux plasmatiques de la mercaptopurine.	L'association de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR et de la mercaptopurine peut donc nécessiter un ajustement de la dose.
Médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine	T	Bien que cela ne soit pas documenté, d'autres médicaments néphrotoxiques pourraient théoriquement augmenter la toxicité du méthotrexate en diminuant son élimination.	Utiliser avec précaution.
Protoxyde d'azote	É	L'utilisation de l'anesthésie au protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, entraînant une toxicité accrue telle qu'une myélosuppression grave et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (avec l'administration intrathécale de méthotrexate) et une néphrite (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).	En cas de co-administration accidentelle, cet effet peut être réduit par l'utilisation de la leucovorine de secours.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	É, ÉC	L'administration concomitante d'AINS et d'un traitement par méthotrexate à forte dose a été signalée comme pouvant élever et prolonger les taux sériques	Les AINS ne doivent pas être administrés avant ou en même temps que des doses élevées de méthotrexate.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>de méthotrexate, entraînant des décès dus à une toxicité hématologique (notamment une suppression de la moelle osseuse et une anémie aplasique) et gastro-intestinale sévère. Ces médicaments ont été signalés comme réduisant la sécrétion tubulaire du méthotrexate, dans un modèle animal, et peuvent renforcer sa toxicité en augmentant les niveaux de méthotrexate.</p> <p>La possibilité d'une toxicité accrue par l'utilisation concomitante d'AINS, y compris les salicylés, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'a pas été entièrement explorée. Les études ont généralement inclus l'utilisation concomitante de régimes posologiques constants d'AINS sans problèmes apparents.</p>	<p>Il faut faire preuve de prudence lorsque des AINS et des salicylates sont administrés en même temps que METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.</p>
<p>Les antibiotiques oraux comme la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre</p>	<p>É, T</p>	<p>Les antibiotiques oraux peuvent diminuer l'absorption intestinale de méthotrexate ou interférer avec la circulation entéro-hépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme du médicament par les bactéries.</p> <p>La néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption du méthotrexate, alors que la kanamycine augmente l'absorption du méthotrexate.</p> <p>On a signalé que le triméthoprime/sulfaméthoxazole augmentait rarement la suppression de la</p>	<p>Utiliser avec précaution.</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		moelle osseuse chez les patients recevant méthotrexate, probablement par une diminution de la sécrétion tubulaire et/ou un effet antifolate additif.	
Concentré de globules rouges	É, ÉC	Les patients recevant une perfusion de méthotrexate pendant 24 heures et des transfusions ultérieures ont montré une toxicité accrue résultant probablement de concentrations sériques élevées et prolongées de méthotrexate.	Il convient d'être prudent lorsque des concentrés de globules rouges et METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR sont administrés simultanément.
Pénicilline et sulfamides	É, ÉC, T	Les pénicillines et les sulfamides peuvent réduire la clairance rénale de méthotrexate; une toxicité hématologique et gastro-intestinale a été observée en association avec méthotrexate.	Utiliser avec précaution.
Probénécide	T	Le transport tubulaire rénal est diminué par le probénécide.	Le niveau de méthotrexate sérique et la fonction rénale doivent être surveillés attentivement lors de l'utilisation de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR avec ce médicament.
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole	É, ÉC	Des rapports de cas et des études pharmacocinétiques de population publiées suggèrent que l'utilisation concomitante de certains IPP avec le méthotrexate (principalement à forte dose), peut élever et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite le 7-hydroxyméthotrexate, entraînant éventuellement des toxicités du méthotrexate. Dans deux de ces cas, un retard dans l'élimination du méthotrexate a été observé lorsque le méthotrexate à forte dose a été	Faire preuve de prudence lors de l'administration de méthotrexate à forte dose à des patients recevant un traitement par inhibiteur de la IPP. L'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate à forte dose doit être évitée, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		co-administré avec des IPP, mais n'a pas été observé lorsque le méthotrexate a été co-administré avec la ranitidine. Cependant, aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec la ranitidine n'a été réalisée.	
Thérapie au psoralène et aux rayons ultraviolets (PUVA)	É	Un cancer de la peau a été signalé chez quelques patients atteints de psoriasis recevant un traitement concomitant de méthotrexate et de PUVA thérapie (méthoxalène et lumière ultraviolette).	Utiliser avec précaution.
Radiothérapie	É	Le méthotrexate administré en concomitance avec la radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.	Utiliser avec précaution.
Théophylline	T	Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline.	Les niveaux de théophylline doivent être surveillés en cas d'utilisation simultanée avec METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR
Vitamines comme l'acide folique ou l'acide folinique	T	Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent diminuer les réponses au méthotrexate administré par voie systémique. L'acide folique ou l'acide folinique peut réduire les toxicités du méthotrexate telles que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopecie et l'élévation des enzymes hépatiques. Les états de carence en folates peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate.	Avant de prendre un supplément de folates, il est conseillé de vérifier le taux de B12, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, car l'administration de folates peut masquer les symptômes d'une carence en B12.

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est diminuée par la nourriture et plus particulièrement les produits laitiers. Les interactions entre les aliments et le méthotrexate administré par voie parentérale n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste du folate qu'appartient à la classe des agents cytotoxiques appelés antimétabolites. Le méthotrexate inhibe les enzymes responsables de la synthèse des nucléotides (telles que la dihydrofolate réductase), ce qui conduit à l'arrêt du cycle cellulaire et conduit à des actions anti-inflammatoires. De plus, l'action anti-inflammatoire du méthotrexate peut être due en partie à l'induction de concentrations accrues d'adénosine extracellulaire au niveau des sites enflammés. Le méthotrexate démontre une activité immunodépressive. Cela pourrait être causé par l'inhibition de la multiplication des lymphocytes.

Les mécanismes d'action(s) du méthotrexate dans le cadre de la gestion de la polyarthrite rhumatoïde, psoriasis et le rhumatisme psoriasique sont inconnus, bien que les mécanismes suggérés incluent les effets immunosuppresseurs et/ou anti-inflammatoires.

10.2 Pharmacodynamie

Le méthotrexate démontre des effets immunosuppresseurs et/ou anti-inflammatoires. La pharmacodynamie du méthotrexate montre une grande variabilité inter-patient quelle que soit la voie d'administration ou la maladie traitée.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

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

Distribution :

Le méthotrexate dans le sérum est lié à environ 50 % aux protéines. Après administration intraveineuse, le volume de distribution initial est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel).

Le méthotrexate est en concurrence avec le folate réduit pour le transport actif à travers les membranes cellulaires au moyen d'un seul processus de transport actif médié par un transporteur. À des concentrations sériques supérieures à 100 micromolaires, la diffusion passive devient une voie majeure par laquelle des concentrations intracellulaires efficaces peuvent être atteintes. Des études en laboratoire montrent que le méthotrexate peut être déplacé de l'albumine plasmatique par divers composés, notamment les sulfamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus corporels avec les concentrations les plus élevées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau.

Les cellules hépatiques semblent retenir certaines quantités du médicament pour de longues périodes, même après une seule dose thérapeutique. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration par voie orale ou parentérale.

Le méthotrexate se distribue dans les compartiments extravasculaires, y compris le liquide synovial, et dans différents tissus, en particulier les tissus rénaux, hépatiques et articulaires. Une accumulation possible dans l'épanchement pleural et le liquide d'ascite peut servir comme lieu de stockage du méthotrexate, prolongeant la présence de méthotrexate dans le plasma.

Métabolisme :

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

Élimination :

L'excrétion rénale est la voie d'élimination principale et dépend de la dose et de la voie d'administration.

Avec l'administration IV, 80 à 90 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures. L'excrétion biliaire est limitée à 10 % ou moins de la dose administrée. La recirculation entérohépatique du méthotrexate a été proposée.

L'excrétion des doses quotidiennes uniques est effectuée par les reins, pour une quantité de 80 % à 90 % dans les 24 premières heures. Les doses quotidiennes répétées entraînent des concentrations sériques plus élevées et une certaine rétention du méthotrexate pour chaque période de 24 heures, ce qui peut causer une accumulation du médicament dans les tissus.

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire due à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients psoriasiques à des doses comprises entre 7,5 et 30 mg. Une fonction rénale altérée, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments tels que des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les taux de méthotrexate dans le sérum et dans les cellules tissulaires. Une corrélation a été rapportée entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

Les taux de clairance du méthotrexate varient considérablement et sont généralement réduits à des doses plus élevées. La clairance retardée du médicament a été identifiée comme l'un des principaux facteurs responsables de la toxicité du méthotrexate. Il a été postulé que la toxicité du méthotrexate pour les tissus normaux dépend plus de la durée d'exposition au médicament que du niveau maximum atteint. Lorsqu'un patient a retardé l'élimination du médicament en raison d'une fonction rénale compromise, d'un épanchement dans le troisième espace ou d'autres causes, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent rester élevées pendant des périodes prolongées.

Le potentiel de toxicité dû à un retard d'excrétion est réduit par l'administration de leucovorine calcique au cours de la phase finale d'élimination du plasma du méthotrexate.

Demi-vie

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées (\geq 65 ans). En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale ainsi que de la diminution des réserves de folate dans cette population, des doses relativement faibles (en particulier dans les indications de la PR et du psoriasis) doivent être envisagées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les premiers signes de toxicité.

- **Allaitement**

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

- **Insuffisance hépatique**

L'excrétion hépatique du méthotrexate est une voie d'élimination mineure. Cependant, les cellules hépatiques semblent conserver certaines quantités du médicament pendant des périodes prolongées, même après une dose thérapeutique unique. Une prudence particulière est indiquée en cas d'insuffisance hépatique préexistante ou d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale**

Puisque l'excrétion rénale du méthotrexate est la principale voie d'élimination avec 80 % à 90 % des doses quotidiennes uniques de méthotrexate excrétées par les reins en dedans de 24 heures, en présence d'une fonction rénale altérée, le méthotrexate est retenu et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les cellules tissulaires. Ainsi, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir une accumulation du médicament (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver dans un endroit sécuritaire hors de la portée des enfants.

Conserver METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR entre 15 et 25 °C. Conserver dans sa boîte extérieure pour le protéger de la lumière.

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doit être jeté après usage dans un récipient adapté. Toute solution inutilisée devrait être éliminée (voir [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION, Manipulation et élimination sécuritaires](#)).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Généralités :

Les individus en contact avec ce médicament ou qui travaillent dans un milieu où il est utilisé pourraient être exposés à ces agents dans l'air ou par contact direct avec des objets contaminés. Il est possible de réduire les effets potentiels sur la santé en suivant les procédures institutionnelles, les directives publiées et la réglementation locale pour la préparation, l'administration, le transport et l'élimination des médicaments dangereux.

Manipulation et élimination sécuritaires

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

Manipulation : Le méthotrexate n'a pas de propriétés vésicantes et ne démontre pas de toxicité aiguë lorsqu'il entre en contact avec la peau ou les muqueuses. Cependant, les personnes qui doivent manipuler ce médicament devraient éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules en suspension dans l'air. En cas de contamination, la zone affectée doit être rincée immédiatement avec beaucoup d'eau.

Tout membre du personnel en soins de santé ou toute soignante qui serait enceinte ou qui allaiterait ne devrait ni manipuler ni administrer METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.

Élimination : L'auto-injecteur et les autres matériaux à éliminer qui sont entrés en contact avec METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doivent être séparés dans des sacs en plastique, scellés et marqués comme déchets dangereux pour incinération ou par d'autres méthodes approuvées pour les matières dangereuses.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre: Méthotrexate

Nom chimique: Méthotrexate

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

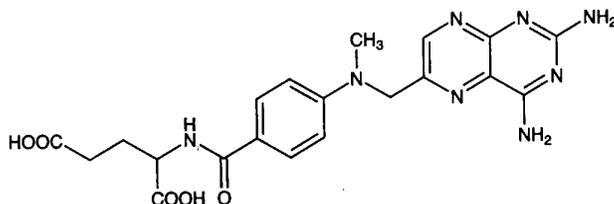
Améthoptérine

Acide 4-amino-4-déoxy-10-méthylptéroyl-L-glutamique

Acide 4-amino-10-méthylfolique

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

Formule développée :



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

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

Remarque : le méthotrexate sodique est formé sur place durant le processus de fabrication du médicament.

14 ESSAIS CLINIQUES

Aucun essai clinique n'a été mené avec le METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

La toxicité aiguë (DL₅₀) du méthotrexate chez les souris est de 65 à 70 mg/kg par voie intraveineuse et de 45 à 90 mg/kg par voie intrapéritonéale.

La toxicité orale aiguë (DL₅₀) chez les rats est de 317 mg/kg; et de 58 mg/kg par voie sous-cutanée et de 80 à 464 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Les résultats d'une étude de 22 mois sur des rats, recevant 0,1, 0,2 et 0,4 mg de méthotrexate/kg/jour, 5 jours/semaine, une semaine sur deux, ont montré que le méthotrexate est apparemment remarquablement exempt d'effets toxiques lorsque des doses autrement létales sont administrées selon un schéma posologique intermittent prévoyant une période de récupération de 9 jours. Par exemple, des doses orales quotidiennes de 0,4 mg/kg sont des doses létales à la fois chez les chiens et les rats lorsqu'elles sont administrées pendant une période allant jusqu'à deux semaines ; lorsque des doses de 0,5 mg/kg et de 0,4 mg/kg, respectivement, sont administrées quotidiennement cinq fois par semaine toutes les deux semaines pendant trois mois à des chiens et dix mois à des rats, elles s'avèrent sans toxicité.

Cancérogénicité :

Une étude de 22 mois sur le potentiel cancérigène chez les rats a démontré que des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/kg/jour de méthotrexate données cinq jours par semaine aux deux semaines n'avait que peu ou pas d'effet. Comme les études conventionnelles de cancérogénicité n'ont pas été réalisées et que les données des études de toxicité chronique chez les rongeurs sont incohérentes, le méthotrexate est considéré comme non classable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

Génotoxicité :

Il existe des preuves que le méthotrexate est mutagène in vivo et in vitro. Il cause des dommages chromosomiques aux cellules somatiques animales et aux cellules de la moelle osseuse humaine.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Les études chez l'animal montrent que le méthotrexate altère la fertilité chez les mâles et femelles, est embryo- et foetotoxique, et tératogène.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE
MÉDICAMENT

Pr METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR

Méthotrexate Injectable BP

(meth-o-TREX-ate)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR**.

Mises en garde et précautions importantes

- METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR doit être prescrit par un professionnel de la santé qui a l'expérience avec l'utilisation du méthotrexate.
- METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR **ne doit être pris qu'une fois par semaine**. Les erreurs de dosage de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR peuvent provoquer des réactions toxiques graves pouvant entraîner la mort.
- **Grossesse et allaitement - femmes :**
 - METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR peut nuire à votre enfant à naître, peut causer des malformations congénitales, ou peut vous faire perdre la grossesse.
 - N'utilisez pas METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous planifiez de concevoir durant ou après votre traitement. Si vous souhaitez devenir enceinte, vous devriez consulter votre professionnel de la santé.
 - Si vous êtes en âge de procréer, vous devriez :
 - passer un test de grossesse avant d'initier le traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. Le résultat de votre test doit être négatif. Les tests de grossesses peuvent être répétés durant votre traitement, surtout si vous manquez une dose de votre contraceptif oral.
 - employer une méthode de contraception fiable pendant votre traitement et pendant au moins 6 mois à un an après votre dernière dose.
 - Vous devez éviter de devenir enceinte pendant votre traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.
 - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou pensez être enceinte durant votre traitement.
 - Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. N'allaitez pas lorsque vous utilisez METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. Si vous allaitez actuellement, cessez avant de commencer votre traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.
- **Grossesse - hommes :**
 - Évitez d'engendrer un enfant durant votre traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.

- Employer une méthode de contraception fiable pendant votre traitement et pendant au moins 6 mois à un an après votre dernière dose. Les partenaires sexuelles femelles devrait également utiliser un contraceptif fiable.
- Si votre partenaire sexuelle femelle tombe enceinte ou pense avoir tombé enceinte durant votre traitement, informez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Vous ne devriez pas faire de dons de sperme pendant votre traitement et pendant au moins 6 mois à un an après votre dernière dose.

Pour quoi METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est-il utilisé?

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est employé pour traiter les adultes atteints des conditions gravement débilitantes énumérées ci-dessous, lorsque les autres traitements ne fonctionnent pas. Cela signifie que ces conditions empêchent le patient de mener à ses activités régulières.

- La polyarthrite rhumatoïde (l'inflammation des articulations causée par le système immunitaire)
- Psoriasis (maladie cutanée chronique courante)
- Rhumatisme psoriasique (une sorte d'inflammation des articulations affectant les personnes souffrant de psoriasis)

Comment METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR agit-il?

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR réduit l'activité du système immunitaire (mécanisme de défense de l'organisme). Il est employé pour modifier et ralentir l'aggravation du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde. Il ne guérira pas ces maladies. Ce médicament peut cependant toucher certaines cellules saines.

Quels sont les ingrédients dans METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR?

Ingrédients médicinaux : Méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et eau pour injection.

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution en auto-injecteurs préremplis à dose unique en 8 dosages différents. Ceux-ci sont codés par couleur comme suit :

Montant de méthotrexate	Volume de la solution dans chaque auto-injecteur prérempli	Couleur
7,5 mg	0,15 mL	gris
10 mg	0,20 mL	vert pale
12,5 mg	0,25 mL	bleu pale
15 mg	0,30 mL	violet
17,5 mg	0,35 mL	rose
20 mg	0,40 mL	rouge
22,5 mg	0,45 mL	vert foncé
25 mg	0,50 mL	bleu foncé

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est disponible en boîtes de 1, 4 ou 8 auto-injecteurs préremplis.

Ne prenez pas METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR si :

- vous êtes allergique au méthotrexate ou à un ingrédient de ce médicament ou à une partie de son contenant;
- vous avez des problèmes de sang ou de moelle osseuse, y compris :
 - un faible taux de cellules dans la moelle osseuse (hypoplasie de la moelle osseuse);
 - un faible taux de plaquettes (thrombocytopenie);
 - un faible nombre de globules rouges (anémie);
 - un faible nombre de globules blancs (neutropénie, leucopénie);
- vous avez des problèmes rénaux graves, d'une insuffisance rénale ou êtes sous dialyse;
- vous souffrez d'alcoolisme ou d'une maladie du foie causée par l'alcool, ou de toute autre maladie graves du foie;
- vous êtes enceinte ou planifiez devenir enceinte;
- vous allaitez;
- vous allez recevoir une anesthésie générale par protoxyde d'azote, également connu en tant que gaz hilarant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- éprouvez de la faiblesse (débilité);
- êtes déshydratés, avez beaucoup de vomissements, diarrhée ou transpiration;
- souffrez d'ulcère gastroduodéal ou de colite ulcéreuse (maladie inflammatoire de l'intestin);
- utilisez des médicaments pour traiter l'acide gastrique appelés inhibiteurs de la pompe à proton. Ceux-ci comprennent omeprazole, esomeprazole et pantoprazole;
- avez des problèmes de moelle osseuse;
- avez précédemment reçu une radiothérapie sur une grande portion de votre corps;
- avez précédemment été traité par la cisplatine ou si vous recevez de la cytarabine;
- souffrez de problèmes de foie, y compris si vous avez ou avez eu une infection d'hépatite B ou d'hépatite C, ou avez un foie gras;
- avez des problèmes rénaux légers ou modérés. Si vous avez des problèmes rénaux, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de boire plus d'eau afin que vous puissiez uriner plus abondamment. Cela aidera à éliminer le médicament de votre corps;
- avez une infection active ou avez précédemment eu le zona ou une infection tuberculeuse;
- avez du liquide dans vos poumons (épanchement pleural) ou dans votre abdomen (ascite);
- avez un blocage intestinal;
- souffrez d'acidurie, une condition dans laquelle l'acide urique s'accumule dans le sang;
- avez un trouble neurologique;
- avez un cancer;
- êtes obèse;
- êtes diabétique;
- avez plus de 65 ans. Les effets secondaires peuvent être plus courants chez ces patients;
- avez récemment reçu ou allez recevoir un vaccin.

Autres mises en garde à connaître :

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR peut causer **des problèmes de sang et de moelle osseuse**, ce qui peut augmenter votre risque de développer des infections et affecter la façon dont votre sang coagule, ce qui peut entraîner des saignements. Pour réduire le risque d'infections et de saignements, vous

devriez :

- Évitez les gens souffrant d'infections. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous pensez développer une infection, si vous faites de la fièvre ou avez des frissons, si vous toussiez ou avez la voix enrouée, si vous avez mal dans le bas du dos ou sur le côté ou si vous avez de la difficulté à uriner.
- Évitez toute personne qui a reçu le vaccin antipoliomyélitique oral pendant au moins 6 semaines. Ne les approchez pas et ne restez pas dans la même pièce que celle-ci pour de longues durées. Si ce n'est pas possible, portez un masque qui couvre votre nez et votre bouche.
- Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des saignements et des ecchymoses anormales, si vos selles sont noires et visqueuses, s'il y a du sang dans votre urine ou vos selles ou si vous avez des points rouges sur la peau.
- Faites preuve de prudence lors de l'utilisation de votre brosse à dents régulière, de soie dentaire ou de cure-dents. Consultez votre professionnel de la santé avant toute intervention dentaire.
- Ne touchez pas vos yeux ou le dedans de votre nez à moins de vous avoir lavé les mains.
- Faites attention de ne pas vous couper lorsque vous utilisez des objets tranchants comme des ciseaux ou un rasoir.
- Évitez les sports de contact ou les situations dans lesquelles vous pourriez vous blesser ou vous causer des ecchymoses.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR peut provoquer de la fatigue et des étourdissements. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à ce médicament.

Fertilité : Le méthotrexate peut affecter votre capacité à avoir un enfant à l'avenir (fertilité).

- Les femmes pourraient éprouver des règles anormales ou n'avoir aucune règle du tout. De plus, le méthotrexate peut affecter la production d'œufs. Les mâles pourraient avoir un faible nombre de spermatozoïdes. Le méthotrexate peut également causer des changements au niveau de l'ADN des spermatozoïdes.
- Ces changements peuvent survenir pendant le traitement et pendant une courte période après votre dernière dose.

Exposition au soleil et aux rayons UV : Certains patients qui utilisent METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR pourraient être plus sensibles à la lumière qu'à l'habitude. Évitez l'exposition au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire jusqu'à ce que vous sachiez comment votre corps réagit au soleil, surtout si vous avez tendance à brûler facilement. Si vous avez précédemment reçu de la radiothérapie, vous pourriez développer des éruptions cutanées ou des coups de soleil à ces endroits durant votre traitement au méthotrexate. De plus, vos lésions psoriasiques peuvent s'aggraver si vous êtes exposé aux rayons UV pendant que vous prenez du méthotrexate.

Suivis et tests : Vous aurez des suivis de fréquence régulière avec votre professionnel de la santé avant, durant et à la fin de votre traitement. Ils feront des analyses de sang et d'urine dans le but de vérifier la santé de votre foie et de vos reins, effectueront des biopsies de votre foie, des vérifications de votre système respiratoire et/ou prendront des radiographies pulmonaires. Votre professionnel de la santé décidera quand faire ces tests et interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

N'utilisez pas METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR si vous devez recevoir une anesthésie par protoxyde d'azote, également appelé gaz hilarant.

Les produits qui suivent pourraient aussi être associés à des interactions médicamenteuses avec METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR :

- les médicaments qui réduisent la douleur, la fièvre ou l'inflammation appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique (ASA) la phénylbutazone et d'autres analgésiques;
- un médicament utilisé pour traiter les convulsions appelé phénytoïne;
- certains médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), y compris l'or (pris par la bouche ou par injection), la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le léflunomide ou l'azathioprine;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes ou fongiques, y compris ciprofloxacine, pénicillines, tétracycline, chloramphénicol, pristinamycine, aminosides, amphotéricine B, vancomycine, néomycine, kanamycine, nystatine, polymyxine B, triméthoprime/sulfaméthoxazole et sulfamides;
- un médicament utilisé pour réprimer le système immunitaire appelé cyclosporine;
- les médicaments utilisés pour traiter contre le cancer, y compris la cytarabine, la mercaptopurine, l'acide folinique et la radiothérapie;
- certains vaccins;
- l'azathioprine (employée pour éviter le rejet d'organe après la transplantation);
- un médicament utilisé pour traiter la maladie de la Peyronie appelé acide aminobenzoïque;
- un médicament utilisé pour traiter la goutte appelé probénécide;
- les médicaments utilisés pour traiter l'acné appelés rétinoïdes;
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète appelés sulfonylurée;
- un médicament utilisé pour traiter l'asthme appelé théophylline;
- l'acide folique ou les préparations vitaminées qui contiennent de l'acide folique;
- les médicaments utilisés pour traiter l'acide en lien avec les problèmes gastriques appelés inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), y compris l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole;
- un médicament utilisé pour traiter les battements cardiaques irréguliers appelé amiodarone;
- le médicament triamtérène, qui est un diurétique ou « pilule d'eau »;
- la thérapie Psoralen Plus Ultraviolet Light (PUVA), qui est utilisée pour traiter les troubles cutanés;
- les concentrés de globules rouges, qui sont utilisés pour les transfusions sanguines.

Ne buvez pas d'alcool pendant votre traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. L'alcool peut augmenter le risque de problèmes de foie.

Avisez tout médecin qui vous traite que vous prenez METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.

Comment prendre METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR:

- **Utilisez toujours METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a montré.**
- **Lisez les « Instructions d'utilisation pour METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR »** avant chaque injection. Vérifiez avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR est administré par injection sous-cutanée. Cela signifie qu'une aiguille est placée sous la peau.
- Injectez METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR **une seule fois par semaine, au même jour chaque semaine**. N'en utilisez ni plus ni moins, et ne l'injectez pas plus souvent que votre professionnel de la santé vous l'ait indiqué. Chaque auto-injecteur contient une dose. Ainsi, vous utiliserez un auto-injecteur par semaine.
- Au début de votre traitement, METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR vous sera administré par votre professionnel de la santé. Cependant, il pourra éventuellement décider de vous montrer la procédure d'injection de ce médicament, ou former votre soignant. **N'essayez pas d'injecter METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR jusqu'à ce que vous ayez reçu une formation appropriée et êtes à l'aise avec la procédure. Posez toutes questions que vous avez à votre professionnel de la santé. La première fois que vous vous administrez une injection de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR, cela se fera avec votre professionnel de la santé.**
- Les professionnels de la santé qui sont enceintes ou qui allaitent ne doivent pas manipuler et/ou injecter METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.
- Chaque seringue de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR n'est destinée qu'à un usage unique. Veuillez noter que tout le contenu de l'auto-injecteur doit être utilisé. L'auto-injecteur doit être jeté après utilisation dans un contenant pour objets tranchants.
- Veuillez imprimer une carte-patient (disponible sur www.accordhealth.ca). Cette carte vous aidera à vous rappeler quand faire votre injection. Il vous rappellera également ce que vous pourriez ressentir si vous injectez trop de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.

Dose habituelle :

La dose de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR varie d'un patient à l'autre. Votre professionnel de la santé déterminera la dose que vous aurez à prendre. La dose du traitement dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la condition ciblée par le traitement;
- votre poids corporel; et
- si vous prenez d'autres médicaments.

Votre professionnel de la santé pourra soit vous prescrire une dose initiale plus faible, modifier votre dose, arrêter votre traitement pendant un certain temps ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut arriver si :

- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes âgé;
- vous ressentez certains effets secondaires;
- votre condition s'empire.

La durée du traitement par METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR sera déterminée par votre professionnel de la santé. Le traitement est habituellement un traitement à long terme.

Surdosage :

Si vous injectez trop de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR, vous pourriez avoir des ulcères de la bouche, vous sentir fatigué ou faible, ou avoir des saignements, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des éruptions cutanées ou de la fièvre.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez injecté trop de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre médicament ou si vous pensez avoir oublié une dose, communiquez avec votre médecin pour des directives

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR peut entraîner des effets indésirables qui pourraient ne pas survenir avant des mois ou des années après la prise du médicament. Ces effets secondaires différés peuvent inclure certains types de cancer, tel que la leucémie. Discutez de ces effets secondaires possibles avec votre professionnel de la santé.

- nausée, maux de ventre
- changement du goût (goût métallique)
- vertiges
- maux de tête
- perte de cheveux
- sautes d'humeur
- confusion
- douleurs oculaires, vision brouillée
- éruptions cutanées, petits points rouges sur la peau, rougeur ou blanchissement de la peau, acné, furoncles
- fatigue, somnolence, faiblesse
- impuissance sexuelle, perte de libido
- muscles et articulation endoloris
- gonflement dans les zones du corps qui n'impliquent pas les sites d'injection, incluant le vagin

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR entraîne des nausées et des vomissements. Même si vous vous sentez malade, ne cessez pas l'utilisation du médicament sans consulter votre médecin.

METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR des résultats anormaux aux analyses de sang et d'urine. Votre professionnel de la santé fera des analyses de sang et d'urine et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Problèmes gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, déshydratation, sang dans les selles, vomissements sanglants, selles noires et goudronneuses, aphtes		√	
Problèmes pulmonaires incluant lésions pulmonaires, pneumonite et pneumonie (inflammation/infection des poumons) : fièvre, douleurs thoraciques, sueurs et frissons, toux sèche persistante et non productive, essoufflement		√	
COURANT			
Problèmes sanguins (faible nombre de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes) : essoufflement, faiblesse, infections fréquentes, boutons de fièvre, peau pâle, rythme cardiaque rapide, fatigue, fièvre, apparition facile d'ecchymoses et saignements abondants, ou saignement plus long que d'habitude si vous vous blessez		√	
Réactions au site d'injection : cloques, démangeaisons, douleur, rougeur, lésions cutanées graves, sensibilité, gonflement, chaleur dans la zone autour de l'injection	√		
Septicémie et choc septique (infections sanguines) : fièvre ou vertiges, frissons, température corporelle élevée ou très basse, peu ou pas d'urine, pression artérielle basse, respiration et rythme cardiaque rapides		√	
PEU COURANT			
Convulsions : convulsions, tremblements ou crise			√
RARE			
Réaction allergique : éruption cutanée, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, évanouissement, rythme cardiaque rapide, essoufflement et/ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue			√
Diabète (condition dans laquelle le corps ne produit pas suffisamment d'insuline) : alimentation, soif et urination excessives; perte de poids inexplicée, guérison lente des blessures, infections		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes rénaux : douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner, sang dans l'urine, douleur au bas du dos ou sur le côté, changements dans la fréquence ou la quantité des mictions, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, nausées, vomissements			√
Problèmes de foie (y compris l'hépatite) : jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons, douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée		√	
Ostéonécrose de la mâchoire (petites fractures d'un os qui finissent par s'effondrer) : os cassés, douleurs à la mâchoire		√	
Ostéoporose (amincissement des os) : fractures, douleurs, maux de dos qui s'aggravent en position debout ou en marchant		√	
Péricardite, épanchement péricardique (inflammation de la paroi ou accumulation de liquide autour du cœur) : douleur ou pression thoracique, essoufflement, douleur thoracique aiguë et lancinante qui s'aggrave lorsque vous tousssez, avalez, respirez profondément ou vous allongez		√	
Hémorragie alvéolaire pulmonaire (saignement dans les poumons) : cracher ou tousser du sang soudainement			√
TRÈS RARE			
Lymphome (cancer du système lymphatique) : gonflement indolore des ganglions/glandes lymphatiques, gonflement des amygdales, sueurs nocturnes, démangeaisons, perte de poids inexplicable, toux persistante/difficulté à respirer ou impossibilité de respirer		√	
Problèmes de peau : Nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SJS), érythème polymorphe (réactions cutanées graves) : rougeur, cloquage et/ou desquamation de grandes surfaces de la peau, plaques cutanées rouges ou violettes en relief, avec possibilité d'une cloque ou une croûte au centre; possibilité de gonflement des lèvres, démangeaisons légères ou brûlures			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
INCONNU			
Arachnoïdite chimique (trouble douloureux rare dû à une inflammation d'une membrane entourant les nerfs de la moelle épinière) : maux de tête, maux de dos, raideur de la nuque et fièvre		✓	
Hypotension (pression artérielle basse) : vertiges, évanouissements, étourdissements, vision floue, nausées, vomissements, fatigue		✓	
Mauvaise cicatrisation des plaies		✓	
Troubles lymphoprolifératifs (croissance excessive de globules blancs) : ganglions lymphatiques hypertrophiés, saignements anormaux, douleurs articulaires, ecchymoses, diarrhée, nausées, vomissements, maux de tête		✓	
Problèmes du système nerveux incluant leucoencéphalopathie/encéphalite/encéphalopathie (trouble neurologique/cerveau) : réflexes anormaux, paralysie, faiblesse ou incapacité à bouger un muscle ou un groupe de muscles d'un ou des deux côtés du corps, épisodes ressemblant à un accident vasculaire cérébral, difficulté d'élocution, perte de conscience, coma, désorientation, comportements anormaux, changements ou, diminution du sens du toucher ou de la température, engourdissement ou sensation de picotement (fourmillement), cécité passagère, maux de tête, convulsions, confusion, perte de la parole et de la vue, modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, modifications de la personnalité			✓
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (une infection cérébrale rare) : faiblesse d'un côté du corps, difficulté à penser, changements de vision		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactivation d'infections chroniques comme le zona, la tuberculose, l'hépatite B, l'hépatite C (lorsqu'une infection précédente redevient active) : éruption cutanée douloureuse, démangeaisons ou picotements, toux, fièvre, perte de poids, douleurs et inflammations articulaires, fatigue, perte d'appétit, nausées, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleurs abdominales		√	
Rétinopathie (dommages à la rétine de l'œil) : taches ou zones sombres/vides dans votre vision, vision floue, changements ou perte de vision		√	
Thrombose (caillots sanguins) : douleur thoracique, essoufflement, étourdissements, affaissement du visage, troubles de l'élocution, gonflement, douleur, le bras ou la jambe peuvent être chauds au toucher et apparaître rouges			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conservez METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR :
 - entre 15 et 25°C.
 - dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

- toute solution inutilisée devrait être jetée.
- Ne conservez pas de médicaments périmés ou de médicaments dont vous n’aurez plus besoin. Jetez ce médicament correctement dans un contenant pour objets tranchants. Parlez à votre pharmacien si vous avez des questions.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l’intention des professionnels de la santé; qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Accord Healthcare Inc.
 3535 boul. St. Charles, Suite 704
 Kirkland, QC, H9H 5B9
 Canada

Dernière révision : le 14 SEP 2022

Instructions d’utilisation de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR :

Veillez lire complètement ces instructions avant d’utiliser le METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR. Cet auto-injecteur nécessite une formation par un professionnel de la santé avant utilisation.

Pour tout problème ou question, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Avant que vous commencez,

- Choisissez un endroit propre et bien éclairé pour administrer vos médicaments.
- Vérifiez la date d’expiration sur l’emballage. Ne pas utiliser METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR si la date d’expiration est dépassée.
- Rassemblez un tampon alcoolisé et un contenant pour objets tranchants.

1. Préparation



- Se laver les mains avec du savon sous l’eau courante tiède.

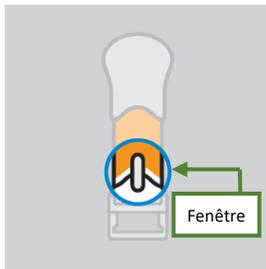


- Choisissez le site d'injection
 - Si vous vous administrez l'injection vous-même, injectez-vous dans la peau de l'abdomen ou de la cuisse.
 - Injectez à au moins 5 cm du nombril, du genou ou de l'aîne.
 - Ne pas injecter dans une peau douloureuse, surélevée, épaisse, contusionnée, rouge, squameuse ou dure. Évitez les zones avec des cicatrices ou des vergetures. Si vous souffrez de psoriasis, évitez d'injecter dans une lésion.
 - Choisissez un site différent pour chaque injection.
 - Si votre professionnel de la santé ou votre soignant vous donne l'injection, ils pourront vous l'injecter dans la peau de l'arrière du bras.

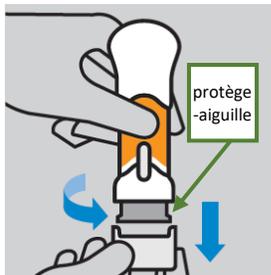


- Essuyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez le site sécher à l'air.

2. Pré-injection

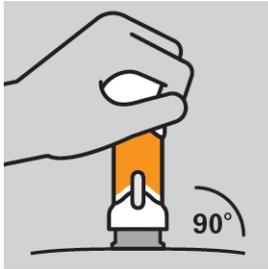


- Inspectez la solution à travers la fenêtre. La solution devrait être de couleur jaunâtre et claire et sans particules.
- Ne pas utiliser METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR si vous remarquez un changement de couleur ou voyez des particules visibles.

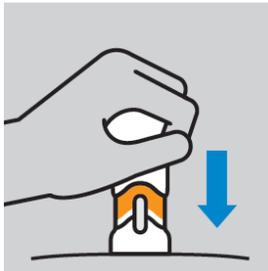


- Tournez et tirez le capuchon inférieur pour le retirer. Gardez vos mains éloignées du protège-aiguille après avoir retiré le capuchon. Ne récapitulez pas. Jetez immédiatement le capuchon inférieur.
- N'injectez pas si vous laissez tomber l'auto-injecteur prérempli après avoir retiré le capuchon.
- Injectez dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon inférieur.

3. Injection



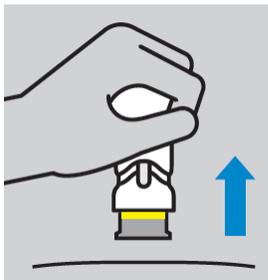
- Placez l'auto-injecteur directement sur votre peau (à environ 90 degrés).



- Poussez la poignée vers le bas. Faites-le à une vitesse qui vous convient. Le médicament sera injecté au fur et à mesure que vous poussez.
- Ne soulevez pas l'auto-injecteur pendant l'injection.



- L'injection est terminée lorsque la poignée a été enfoncée au maximum. Vous entendrez un clic et le corps orange de l'auto-injecteur ne sera plus visible.



- Soulevez l'auto-injecteur vers le haut. Vous devriez voir une bande jaune sur le protège-aiguille. Cela indique que le protège-aiguille est verrouillé. Si vous ne voyez pas la bande jaune après l'injection, mais que vous avez senti l'injection, il peut y avoir un problème avec le protège-aiguille. Il n'est peut-être pas verrouillé. Évitez de toucher cette extrémité de l'auto-injecteur.

4. Disposition



- Pour jeter l'auto-injecteur prérempli de METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR, placer le dans un récipient pour objets tranchants approuvé. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les instructions d'élimination appropriées. Ne jetez pas l'auto-injecteur dans vos ordures ménagères.

Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la surface de la peau ou des muqueuses. En cas de contamination, la zone affectée doit être immédiatement rincée à grande eau.

Si vous ou quelqu'un de votre entourage êtes blessé par l'aiguille, consultez immédiatement votre médecin et n'utilisez pas ce METHOFILL AUTO-DOSE INJECTEUR.

Gardez toujours l'auto-injecteur hors de portée et de la vue des enfants.

Carte - Patient

Pr Methofill Auto-Dose Injecteur

Méthotrexate injectable BP

Utiliser Methofill seulement une fois par semaine, le même jour chaque semaine.

Jour de la semaine pour votre injection
(écrivez entièrement):

Ne prenez pas plus de Methofill Auto-Dose Injecteur qui vous a été indiqué. Une consommation excessive (surdosage) peut entraîner des effets secondaires graves et même la mort.

Les signes d'un surdosage comprennent:

• Ulcères de la bouche	• vomissements	• fièvre
• saignement	• diarrhée	• fatigue
• nausée	• démangeaison de la peau	• faiblesse

Si vous pensez que vous avez injecté trop de Methofill Auto-Dose Injecteur, obtenez de l'aide médicale immédiatement.

Montrez cette carte-patient aux professionnels de la santé qui ne sont pas familiarisés avec votre soin. Il leur dira que vous utilisez **méthotrexate**.

Questions ou problèmes: 1-866-296-0354

accord