

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr MÉTHOTREXATE INJECTABLE, USP

Méthotrexate injectable

Solution (sans agent de conservation), méthotrexate à 25 mg / mL (sous forme de méthotrexate sodique), pour voies intra-artérielle, intrathécale et intracérébroventriculaire

USP

Antimétabolite et antirhumatismal

Strides Pharma Canada Inc.
1565, Boul. Lionel-Boulet
Varenes, Québec
J3X 1P7

Date d'autorisation initiale :
03 DÉC 2013

Date de révision :
04 OCT 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 286809

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux	2024-10
--	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Reconstitution	15
4.4 Administration	15
4.5 Dose omise	16
5 SURDOSAGE	16
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	17
7.1 Populations particulières	25
7.1.1 Femmes enceintes	25
7.1.2 Femmes qui allaitent	26
7.1.3 Enfants	26
7.1.4 Personnes âgées	26
8 EFFETS INDÉSIRABLES	26

8.1	Aperçu des effets indésirables	26
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	28
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	28
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.1	Interactions médicamenteuses graves	29
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	30
9.3	Interactions médicament-comportement	30
9.4	Interactions médicament-médicament	30
9.5	Interactions médicament-aliment	35
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	35
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1	Mode d'action	36
10.2	Pharmacodynamie.....	37
10.3	Pharmacocinétique.....	37
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	39
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	40
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
14	ÉTUDES CLINIQUES	42
15	MICROBIOLOGIE	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
	Toxicologie générale	42
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	43
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- Choriocarcinome – monochimiothérapie ou en association avec d’autres médicaments.
- Lymphome non hodgkinien (LNH) au stade intermédiaire ou avancé – dans le cadre des protocoles ProMACE-CytaBOM, ProMACE-MOPP et Magrath.
- Cancer du sein – dans le cadre du traitement CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracile).
- Leucémie lymphoblastique aiguë – en traitement d’entretien.
- Cancer de la tête et du cou – en association avec d’autres chimiothérapies.
- Cancer de l’estomac – chimiothérapie palliative d’association.
- Métastases d’origine inconnue – chimiothérapie palliative d’association.
- Ostéosarcome ostéogénique (adjuvant) – méthotrexate à dose élevée avec de la leucovorine (DEMTX-LV).
- Cancer de la vessie (avancé) – partie intégrante du protocole M-VAC.
- Dissémination des métastases dans les leptoméniges (carcinomatose, leucémie ou lymphome) – monochimiothérapie ou en alternance avec Ara-C.
- Lymphome de Burkitt.
- Lymphome parvenu à un stade avancé chez l’enfant (stades III et IV, système de stadification de l’hôpital de recherche pour enfants St-Jude).
- Mycosis fongoïde (lymphome T cutané) avancé.

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

- Psoriasis ou rhumatisme psoriasique invalidants sévères.
- Polyarthrite rhumatoïde invalidante sévère.
- Arthrite séronégative invalidante sévère.

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L’innocuité et l’efficacité du méthotrexate injectable n’ont pas été établies chez les jeunes patients, sauf dans le cas de la chimiothérapie du cancer. Par conséquent, Méthotrexate injectable, USP ne doit pas être administré aux enfants à titre d’ARMM.

1.2 Personnes âgées

L'expérience acquise auprès des personnes âgées laisse croire que l'innocuité du médicament varie selon l'âge ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.4 Mises en garde et précautions, Personnes âgées](#)).

1.3 CONTRE-INDICATIONS

Méthotrexate injectable, USP est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient du médicament, ou encore à tout constituant du contenant. Pour la liste complète, [voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale, 7.1 Populations particulières](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Populations particulières](#)).
- chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et ne devrait être employé dans le traitement des maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.
- chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse.
- chez les mères qui allaitent.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, d'une maladie hépatique alcoolique ou d'une maladie hépatique chronique.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou confirmés par des analyses de laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes, telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombopénie ou une anémie grave.
- en cas d'anesthésie par protoxyde d'azote ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

2 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins expérimentés, qui ont des connaissances sur le traitement par un antimétabolite, sont autorisés à employer Méthotrexate injectable, USP en raison des possibilités de réactions toxiques graves ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités](#)).
- On a signalé des cas de mort fœtale ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate ([voir 7.1.1 Femmes enceintes](#)). L'emploi du méthotrexate est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- Les médicaments destinés à l'administration par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle préalable, permettant de déceler des particules ou un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent.
- Les femmes capables de procréer ne devraient pas commencer un traitement par Méthotrexate injectable, USP avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.

Maladies néoplasiques

- Méthotrexate injectable, USP sans agent de conservation peut être administré par les voies intramusculaire, intraveineuse (en bolus), intra-artérielle, intrathécale ou intracérébroventriculaire (par un réservoir Ommaya installé dans le système nerveux central).
- Méthotrexate injectable, USP doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement antinéoplasique. Les posologies types dont on fait état dans la documentation sur le traitement des tumeurs malignes sont énumérées dans la section qui suit.

Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde

- Le patient devrait être informé de tous les risques possibles et demeurer sous la surveillance constante du médecin (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- On doit continuellement adapter le schéma posologique en fonction des besoins du patient. On peut administrer une dose d'épreuve initiale avant d'utiliser le schéma posologique régulier afin de déceler toute sensibilité extrême donnant lieu à des effets indésirables (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La myéлоdépression atteint habituellement un point culminant en 7 à 10 jours.
- Le médecin et le pharmacien doivent insister auprès du patient sur le fait que la dose recommandée est hebdomadaire dans les cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis et que, si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité mortelle.

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Cancer du sein : Les doses initiales de CMF comprendront 100 mg/m² de cyclophosphamide par voie orale du premier au 14^e jour, 40 mg/m² de méthotrexate par voie intraveineuse le premier et le huitième jour, et 600 mg/m² de 5-fluorouracile par voie intraveineuse, le premier et le huitième jour. Le cycle durera 28 jours (deux semaines de traitement, deux semaines sans traitement). Chez les patientes âgées de plus de 60 ans, la posologie du méthotrexate sera de 30 mg/m², par voie intraveineuse, les premier et huitième jours. Si la bilirubine totale dépasse 1,5 mg/dL, il faut diminuer la dose de méthotrexate de 50 % seulement.

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

Tableau 1 - Protocole CMV*

Médicaments**	Jours		
	1	2	8 [¶]
Cisplatine‡	-	100	-
Vinblastine	4	-	4

Médicaments**	Jours		
Méthotrexate***	30	-	30

* Toutes les doses sont exprimées en mg/m², et le cycle est répété le 22^e jour.

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

‡ Pour chaque cycle, administrer la dose totale de cisplatine, lorsque la clairance de la créatinine dépasse 60 mL/min; n'administrer que 50 % de la dose si la clairance de la créatinine se situe entre 50 et 60 mL/min; ne pas administrer du tout si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

*** N'administrer aucun médicament si la baisse enregistrée au 8^e jour est supérieure à 30 mL/min par comparaison au 1^{er} jour ou si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, ou si la concentration de créatinine est supérieure à 1,8 mg/dL.

¶ Toute modification majeure de la dose des deux médicaments dépend de la gravité de la myéлоdépression.

Tableau 2 - Protocole M-VAC*

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

* Toutes les doses sont exprimées en mg/m², et le cycle est répété tous les 28 à 32 jours.

** Chez les patients ayant subi une irradiation pelvienne au préalable, équivalente à plus de 2500 rad en 5 jours, réduire la dose de doxorubicine de 15 mg/m².

*** Ne pas administrer de dose lorsque la numération leucocytaire est inférieure à 2500 cellules/mm³, ou la numération plaquettaire est supérieure à 100 000 cellules/mm³, ni en présence d'une mucosite.

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

Tableau 3 – Schéma posologique du méthotrexate**

0,8 mg/kg, tous les 4 jours, par voie intraveineuse (i.v.)
25–50 mg, tous les 4 à 7 jours
60 mg/m ² , 1 fois/semaine par voie i.v. ou 40 mg/m ² 2 fois/semaine par voie i.v.
40–60 mg/m ² , 1 fois/semaine par voie i.v.
80 mg/m ² pendant 30 h, toutes les 2 semaines, en augmentant la dose pour se rapprocher du seuil toxique
40 mg/m ² , 1 fois/semaine par voie i.v.
40–200 mg/m ² par voie i.v., les 1 ^{er} et 4 ^e jours de chaque semaine; leucovorine les 2 ^e et 5 ^e jours
60 mg/m ² , 1 fois/semaine par voie i.v.

** Tiré de Devita et coll., *CANCER*, troisième édition, p. 496.

Comme traitement palliatif chez les patients atteints d'une maladie incurable au stade avancé et dont la fonction rénale est acceptable, il convient de commencer par du méthotrexate administré par voie intraveineuse, à raison de 40 à 50 mg/m², 1 fois/semaine ou de 15 à 20 mg/m², 2 fois/semaine, en augmentant la dose par paliers hebdomadaires jusqu'à ce qu'on obtienne un degré de toxicité faible ou

un effet thérapeutique.

Cancer de l'estomac : Le schéma posologique suivant a été employé en Belgique dans le cadre d'un essai clinique auprès de patients atteints d'un cancer de l'estomac résecable : méthotrexate (1,5 g/m² i.v., le premier jour) + 5-fluorouracile (1,5 g/m² i.v.) + leucovorine (15 mg/m² par voie orale ou par voie intraveineuse, toutes les 6 heures, pendant 72 heures) et Adriamycin (30 mg/m² i.v., le 15^e jour). Le schéma est répété le 29^e jour pendant 6 cycles.

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

Étant donné que la môle hydatiforme peut précéder un choriocarcinome, on recommande une chimiothérapie prophylactique par le méthotrexate.

Le chorioadénome est considéré comme une forme envahissante de môle hydatiforme. En présence de ces problèmes de santé, on doit administrer des doses de méthotrexate semblables à celles recommandées en cas de choriocarcinome.

Lymphomes : Dans certains cas de tumeurs de Burkitt parvenues au stade I et II, le méthotrexate a entraîné des rémissions de longue durée. En présence d'une tumeur au stade III, on administre couramment le méthotrexate en concomitance avec d'autres agents antitumoraux. Quel que soit le stade, le traitement consiste habituellement en plusieurs cures entrecoupées de périodes de repos de 7 à 10 jours.

Les lymphosarcomes au stade III peuvent répondre à un traitement d'association comprenant le méthotrexate, administré à raison de 0,625 à 2,5 mg/kg/jour.

Le traitement de choix dans le cas de lymphomes localisés agressifs pour les tissus est une chimiothérapie d'association primaire avec ou sans radiothérapie du champ atteint. Les schémas posologiques employés fréquemment pour les LNH au stade intermédiaire ou avancé et comprenant le méthotrexate s'appliquent aux protocoles ProMACE/MOPP, ProMACE-CytaBOM, et Magrath. Le tableau suivant présente le protocole ProMACE-CytaBOM.

Tableau 4 – Protocole ProMACE-CytaBOM

ProMACE-CytaBOM	1 ^{er} jour	8 ^e jour	e jour 14	15 ^e -21 ^e jours
Cyclophosphamide : 650 mg/m ² i.v.	x			aucune thérapie
Doxorubicine : 25 mg/m ² i.v.	x			
Étoposide : 120 mg/m ² i.v.	x			
Cytarabine : 300 mg/m ² i.v.		x		
Bléomycine : 5 mg/m ² i.v.		x		
Vincristine : 1,4 mg/m ² i.v.		x		
Méthotrexate : 120 mg/m ² i.v.		x avec leucovorine comme antidote électif		
Prednisone : 60 mg/m ² par voie orale	x-----x			
Cotrimoxazole : 2 par voie orale, 2 f.p.j., pendant les 6 cycles du traitement				

2 f.p.j. : deux fois par jour.

En présence d'un lymphome non hodgkinien au stade précoce chez l'enfant, le méthotrexate s'est avéré efficace dans des chimiothérapies d'association.

Mycose fongioïde (lymphome T cutané) : Le traitement au méthotrexate semble produire des réponses cliniques chez pratiquement 50 % des patients, mais la chimiothérapie n'est pas curative. La réponse du patient et la surveillance des paramètres hématologiques servent de guides pour déterminer la dose et l'adaptation de la posologie vers le bas ou l'interruption du traitement. On a également administré le méthotrexate par voie intramusculaire à raison de 50 mg 1 fois/semaine ou de 25 mg 2 fois/semaine.

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

Initialement, dans les cas de leucémie aiguë lymphoblastique, pour induire une rémission, on employait le méthotrexate seul ou associé à des corticostéroïdes. Plus récemment, on a constaté que la corticothérapie, en association avec d'autres agents anticancéreux ou dans des traitements cycliques d'association comprenant le méthotrexate pouvait entraîner une rémission rapide et efficace. Dans le cadre de la chimiothérapie inductrice de la rémission, le méthotrexate administré quotidiennement, à raison de 3,3 mg/m² en association avec 60 mg/m² de prednisone, a induit des rémissions chez 50 % des patients traités, habituellement en moins de 4 à 6 semaines. Le méthotrexate associé à d'autres agents semble le médicament de choix pour assurer le maintien des rémissions induites par médicament. Lorsque la rémission a lieu et qu'un traitement de soutien a apporté une amélioration clinique générale, on peut instaurer le traitement d'entretien de la manière suivante : on administre le méthotrexate 2 fois/semaine par voie intramusculaire, jusqu'à concurrence d'une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m². On l'a également administré par voie intraveineuse, à raison de 2,5 mg/kg, tous les 14 jours. Si malgré tout il y a récive, on peut induire de nouveau la rémission en reprenant le schéma initial d'induction.

Différents schémas chimiothérapeutiques d'association ont été employés tant pour l'induction d'une rémission que pour un traitement d'entretien en présence de leucémie aiguë lymphoblastique.

Leucémie méningée : Dans le traitement ou la prophylaxie de la leucémie méningée, on doit administrer le méthotrexate par voie intrathécale.

Pour une administration intrathécale, on doit diluer le méthotrexate sans agent de conservation, dans un diluant approprié, également sans agent de conservation, tel que le chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP, pour atteindre une concentration de 1 mg/mL.

Le volume de liquide céphalorachidien dépend de l'âge et non de la surface corporelle. À la naissance, ce volume se situe à 40 % du volume définitif et met plusieurs années avant d'atteindre le volume de l'adulte.

On a signalé que l'administration du méthotrexate par voie intrathécale à une dose de 12 mg/m² (15 mg au maximum) entraîne des concentrations faibles dans le liquide céphalorachidien et une efficacité réduite chez l'enfant; chez l'adulte, le médicament atteint des concentrations élevées et s'avère très toxique.

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

Tableau 5 – Schéma posologique

Âge (en années)	Dose (mg)
< 1	6
1	8
2	10
3 ou plus	12

Dans une étude menée auprès de patients âgés de moins de 40 ans, ce schéma posologique a semblé entraîner des concentrations de méthotrexate plus constantes dans le liquide céphalorachidien et une neurotoxicité moindre. Dans une autre étude, menée auprès d'enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), on a comparé ce schéma à celui composé d'une dose de 12 mg/m² (15 mg au maximum) et on a observé une diminution importante du taux de rechute au niveau du SNC dans le groupe dont la dose avait été mesurée en fonction de l'âge.

Comme le volume de liquide céphalorachidien et le renouvellement cellulaire peuvent décroître avec l'âge, une diminution de la dose pourrait être indiquée chez les patients âgés.

Dans le traitement de la leucémie méningée, le méthotrexate peut être administré par voie intrathécale à intervalles de 2 à 5 jours. Cependant, l'administration à des intervalles de moins d'une semaine peut donner lieu à une toxicité subaiguë accrue. Le méthotrexate est administré jusqu'à ce que la numération cellulaire du liquide céphalorachidien soit redevenue normale. À ce moment-là, il est conseillé d'administrer une dose additionnelle. En prophylaxie de la leucémie méningée, le schéma posologique est pratiquement le même que dans le cas du traitement, sauf en ce qui concerne les intervalles d'administration. On recommande au médecin de consulter la documentation médicale portant sur ce sujet.

Des effets secondaires indésirables, surtout d'ordre neurologique, risquent de survenir au moment de l'injection intrathécale. Des doses fortes peuvent provoquer des convulsions. Le méthotrexate administré par voie intrathécale semble atteindre des concentrations importantes dans la circulation générale et, de ce fait, il risque de devenir toxique. Par conséquent, un traitement contre la leucémie par ce médicament, administré par voie générale, doit être adapté, réduit ou abandonné. Une atteinte

leucémique focale du système nerveux central pourrait ne pas répondre à la chimiothérapie par voie intrathécale et serait mieux traitée par la radiothérapie.

Carcinomatose leptoméningée : Le traitement le plus courant de la carcinomatose leptoméningée consiste en l'administration du méthotrexate par voie intrathécale, seul ou en association.

Dans des conditions optimales, le traitement s'administre par un réservoir d'Ommaya et commence habituellement par une dose de méthotrexate de 10 mg/m^2 , administrée 2 fois/semaine, jusqu'à ce que la numération des cellules du liquide céphalorachidien atteigne des valeurs négatives. On diminue graduellement le traitement, pour passer d'abord à une cure hebdomadaire et, par la suite, à une seule dose, administrée tous les 2 mois.

Ostéosarcome : Pour être efficace, une chimiothérapie d'appoint nécessite l'administration de plusieurs agents cytotoxiques. Mis à part le méthotrexate, administré à des doses élevées, et la leucovorine employée comme antidote électif, cette chimiothérapie peut inclure la doxorubicine, le cisplatine et l'association de bléomycine, cyclophosphamide et dactinomycine (BCD), aux doses et schémas posologiques apparaissant au tableau suivant. La dose d'attaque d'un traitement par le méthotrexate à dose élevée correspond à 12 g/m^2 . Si cette dose ne suffit pas à produire une concentration sérique maximale de méthotrexate de 1000 mcmoles (10^{-3} moles/L) à la fin de la perfusion de méthotrexate, on peut porter la dose à 15 g/m^2 lors des traitements ultérieurs. Si le patient vomit ou ne tolère pas le médicament administré par voie orale, on lui administre de la leucovorine par voie intraveineuse ou intramusculaire, à la même dose et au même schéma posologique.

Tableau 6 – Doses et schémas posologiques

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

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

** Voir la notice de conditionnement de chaque produit pour connaître les renseignements thérapeutiques complets. Une modification de la dose peut s'avérer nécessaire en raison de la toxicité induite par le médicament.

Lorsqu'il faut administrer ces doses élevées de méthotrexate, on doit se conformer rigoureusement aux directives de sécurité suivantes :

DIRECTIVES CONCERNANT UN TRAITEMENT PAR LE MÉTHOTREXATE SUIVI DE LA LEUCOVORINE

COMME ANTIDOTE ÉLECTIF

1. On doit retarder l'administration de Méthotrexate injectable, USP jusqu'à rétablissement si :
 - la numération leucocytaire est inférieure à 1500/mcL;
 - le taux des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 200/mcL;
 - la numération plaquettaire est inférieure à 75 000/mcL;
 - le taux de bilirubine sérique est supérieur à 1,2 mg/dL;
 - le taux d'ALT est supérieur à 450 U;
 - une mucosite est présente, jusqu'aux signes de guérison;
 - un épanchement pleural est présent; celui-ci doit être asséché complètement avant la perfusion.

2. On doit s'assurer que la fonction rénale est adéquate.
 - a) Avant l'instauration du traitement, la créatinine sérique doit être normale et la clairance de la créatinine doit être supérieure à 60 mL/min.
 - b) Il faut mesurer la créatinine sérique avant chaque nouvelle cure. Si elle a augmenté de 50 % ou plus par rapport à une valeur obtenue antérieurement, on doit établir la clairance de la créatinine et s'assurer que celle-ci est supérieure à 60 mL/min (même si la créatinine sérique se situe encore dans la plage des valeurs normales).

3. Il faut assurer l'hydratation des patients et entreprendre un traitement au bicarbonate de soude afin d'alcaliniser les urines.
 - a) Administrer 1000 mL/m² de liquide par voie intraveineuse, pendant 6 heures, avant le début de la perfusion de Méthotrexate injectable, USP. Continuer d'hydrater le patient à raison de 125 mL/m²/h (3 litres/m²/jour) pendant la perfusion de Méthotrexate injectable, USP et pendant les 2 jours suivants.
 - b) Alcaliniser les urines afin de maintenir le pH au-dessus de 7 pendant la perfusion de Méthotrexate injectable, USP et le traitement par la leucovorine calcique. Il suffit d'administrer du bicarbonate de soude par voie orale ou en le mélangeant à une solution intraveineuse séparée.

4. Répéter le dosage de la créatinine et du méthotrexate sérique 24 heures après avoir commencé le traitement par Méthotrexate injectable, USP et au moins 1 fois/jour jusqu'à ce que la concentration de méthotrexate soit inférieure à 5×10^{-8} moles/L (0,05 mc mole).

5. Le tableau ci-dessous sert de guide pour la posologie de la leucovorine calcique, fondée sur les concentrations sériques de méthotrexate.

Les patients qui connaissent un retard précoce de l'élimination du méthotrexate seront très probablement atteints d'une insuffisance rénale oligurique irréversible. En plus d'un traitement approprié par la leucovorine, il faut assurer chez ces patients une hydratation continue et l'alcalinisation des urines ainsi qu'une surveillance attentive des liquides et des électrolytes, jusqu'à ce que la concentration sérique du méthotrexate ait baissé sous la barre de 0,05 mc mole et que l'insuffisance rénale soit résolue. Au besoin, une hémodialyse aiguë et intermittente, avec un dialyseur à débit élevé, pourrait aussi s'avérer bénéfique chez ces patients.

6. Chez certains patients, on pourra noter des anomalies de l'élimination du méthotrexate ou des anomalies de la fonction rénale à la suite de l'administration du médicament, pouvant être importantes, mais moins sévères que celles décrites au tableau suivant. Ces anomalies

s'accompagnent ou non de toxicité clinique importante. En cas de toxicité clinique importante, on doit prolonger de 24 heures additionnelles l'administration de leucovorine à titre d'antidote électif (au total 14 doses, en 84 heures) lors des cures ultérieures. Si l'on découvre des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ou des signes de toxicité clinique, on doit toujours envisager la possibilité que le patient prenne d'autres médicaments qui interagissent avec Méthotrexate injectable, USP (p. ex., des médicaments qui empêchent la liaison du méthotrexate à l'albumine sérique ou son élimination).

Tableau 7 – Schéma posologique de la leucovorine à titre d'antidote électif après un traitement par des doses élevées de méthotrexate

Situation clinique	Résultats des analyses de laboratoire	Schéma posologique de la leucovorine et durée du traitement
Élimination normale du méthotrexate	Taux de méthotrexate sérique d'environ 10 mcmoles, 24 h après l'administration, de 1 mcmmole, après 48 h et de moins de 0,2 mcmmole après 72 h.	15 mg par voie orale, i.m. ou i.v., toutes les 6 h, pendant 60 h (10 doses débutant 24 h après le début de la perfusion du méthotrexate).
Élimination tardive retardée du méthotrexate	Taux de méthotrexate sérique demeurant au-dessus de 0,2 mcmmole, 72 h, et de 0,05 mcmmole, 96 h après le traitement.	Continuer d'administrer une dose de 15 mg par voie orale, i.m. ou i.v., toutes les 6 h, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 0,05 mcmmole.
Élimination précoce retardée du méthotrexate ou signe de lésion rénale aiguë	Taux de méthotrexate sérique de 50 mcmoles ou plus, 24 h, ou de 5 mcmoles ou plus, 48 h après l'administration; ou une élévation du taux de créatinine sérique de 100 % ou plus, 24 h après l'administration du méthotrexate (p.ex., une élévation de 0,5 mg/dL à 1 mg/dL ou plus).	150 mg i.v., toutes les 3 h, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 1 mcmmole; plus, 15 mg i.v., toutes les 3 h, jusqu'à ce que le taux de méthotrexate se situe à moins de 0,05 mcmmole.

Psoriasis

Schéma posologique initial recommandé :

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

On peut adapter graduellement la dose jusqu'à l'obtention de la réponse clinique optimale, mais habituellement on ne devrait pas dépasser 25 mg/semaine.

Une fois la réponse clinique optimale obtenue, on doit réduire le schéma posologique de manière à administrer la plus faible dose efficace et à allonger l'intervalle le plus possible.

Polyarthrite rhumatoïde

Schéma posologique initial recommandé :

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

L'effet thérapeutique commence habituellement à se faire sentir dans les 3 à 6 semaines, et l'état du patient continue à s'améliorer pendant 12 semaines de plus ou davantage. Une fois que la réponse thérapeutique souhaitée a été obtenue, on doit réduire graduellement la dose de manière à administrer la plus faible dose d'entretien qui soit efficace. La durée optimale du traitement est inconnue; des données restreintes provenant d'études de longue durée révèlent que l'amélioration clinique initiale s'est maintenue pendant au moins 2 ans au fil du traitement.

Populations particulières

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

Insuffisance rénale : Le méthotrexate est excrété dans une grande mesure par les reins; par conséquent, le médecin devra peut-être ajuster la dose pour éviter l'accumulation de ce médicament chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Les doses initiales recommandées en cas d'insuffisance rénale sont présentées dans le tableau ci-dessous; d'autres ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires en raison de la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les sujets. Méthotrexate injectable, USP est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Tableau 8 – Ajustement posologique pour les insuffisants rénaux

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

Enfants (< 18 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du méthotrexate chez l'enfant, sauf pour la chimiothérapie antinéoplasique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité. Le [tableau 1](#) présente les doses réduites recommandées en cas d'insuffisance rénale chez les patients cancéreux.

3.3 Reconstitution

Voie parentérale

Méthotrexate injectable, USP peut être dilué avec n'importe laquelle des solutions pour perfusion intraveineuse énumérées ci-dessous et dont la concentration se situe entre 0,4 et 2 mg/mL.

Solutions :

Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable

Solution de dextrose à 5 % injectable

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

Solution de Ringer injectable

3.4 Administration

Dilution :

Méthotrexate injectable, USP peut être dilué avec n'importe laquelle des solutions pour perfusion intraveineuse énumérées ci-dessous et dont la concentration se situe entre 0,4 et 2 mg/mL. Le produit dilué doit être utilisé dans les 24 heures s'il est conservé à la température ambiante. Après ce laps de temps, toute portion inutilisée doit être jetée afin d'éliminer le risque de contamination microbienne.

Solutions :

Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable

Solution de dextrose à 5 % injectable

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

Solution de Ringer injectable

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

Si on opte pour un diluant sans agent de conservation, on doit se servir de la solution immédiatement en raison du risque de prolifération microbienne. On conseille de protéger les solutions diluées de la lumière.

En raison du grand nombre de marques existantes, nous ne disposons pas de données sur la stabilité du méthotrexate dans des seringues et des sacs en plastique.

Les produits sans agent de conservation inutilisés devraient être jetés en raison du risque de prolifération microbienne.

Incompatibilités : On ne doit pas mélanger le méthotrexate avec d'autres médicaments dans la même fiole de perfusion. Il a été signalé que le méthotrexate était incompatible avec la cytarabine, le fluorouracile et le phosphate sodique de prednisolone; son incompatibilité avec le fluorouracile a cependant été remise en question, et des études ultérieures répertoriées dans la littérature révèlent que le méthotrexate et la cytarabine sont physiquement et chimiquement stables sous forme de solution intraveineuse à diverses concentrations et avec différents excipients. Un mélange de méthotrexate, de cytarabine et de succinate sodique d'hydrocortisone, dans divers liquides de

perfusion, a été trouvé visuellement compatible pendant au moins huit heures à 25 °C, bien qu'on ait gardé des mélanges pendant plusieurs jours sans que des précipités se forment. De façon générale, il faut s'assurer de la compatibilité de tout autre médicament mélangé avec Méthotrexate injectable, USP avant d'administration de la solution au patient.

Il faut éviter tout contact entre Méthotrexate injectable, USP et des solutions acides, car ce médicament est très peu soluble en milieu acide, et il risque de précipiter (voir les incompatibilités cliniques à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3.5 Dose omise

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

4 SURDOSAGE

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

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

En cas de surdosage massif, l'hydratation et l'alcalinisation de l'urine peuvent s'avérer nécessaires si l'on veut empêcher la précipitation du méthotrexate et de ses métabolites dans les tubules rénaux. En général, ni l'hémodialyse ordinaire ni la dialyse péritonéale n'ont amélioré l'élimination du méthotrexate, mais il a été rapporté qu'une hémodialyse aiguë et intermittente, avec un dialyseur à débit élevé, a permis d'éliminer efficacement le méthotrexate.

Des rapports de cas ont été publiés sur un traitement au carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse pour accélérer la clairance du méthotrexate en cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 9 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

Intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, intrathécale, intracérébroventriculaire	Solution stérile (sans agent de conservation) 25 mg/mL (50 mg/2 mL; 1 g/40 mL)	chlorure de sodium hydroxyde de sodium acide chlorhydrique
---	---	--

Méthotrexate injectable, USP est présenté en fioles contenant 50 mg et 1 g de méthotrexate (sous forme de sel sodique) :

25 mg/mL de méthotrexate	50 mg/2 mL* (sans agent de conservation)
25 mg/mL de méthotrexate	1 g/40 mL ⁺ (avec agent de conservation)

* Fioles à usage unique

Les flacons de 2 mL sont munis d'un sceau en aluminium brun.
Les flacons de 40 mL sont munis d'un opercule en aluminium jaune doré.

Les flacons sont fournis dans des cartons.

Composition

Méthotrexate injectable, USP est une solution stérile, isotonique contenant les ingrédients suivants :

Le méthotrexate sodique équivaut à 25 mg/mL de méthotrexate avec 4,9 mg/mL de chlorure de sodium dans de l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique sont ajoutés pour ajuster le pH. Le méthotrexate injectable ne contient pas d'agent de conservation et est à usage unique.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

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

À cause des possibilités de réactions toxiques graves (qui peuvent être mortelles), Méthotrexate injectable, USP ne doit être employé que pour le traitement de maladies néoplasiques indiquées ou en présence de formes sévères, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, qui répondent mal à d'autres modalités de traitement. Le médecin doit informer le patient des risques d'un tel traitement et ce dernier doit être gardé sous surveillance constante.

Les schémas dans lesquels des doses élevées de méthotrexate sont recommandées pour le traitement de l'ostéosarcome doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir [4 POSOLOGIE ET](#)

[ADMINISTRATION](#)). Les schémas comprenant des doses élevées de méthotrexate pour le traitement d'autres maladies néoplasiques sont actuellement à l'étude et leur avantage thérapeutique n'a pas encore été établi.

La fréquence et la gravité des effets toxiques peuvent être reliées à la dose ou à la fréquence de l'administration; ces effets ont cependant été observés à toutes les doses de médicament. Comme ils peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, il est nécessaire de surveiller de près les patients traités par Méthotrexate injectable, USP.

La plupart des réactions indésirables sont réversibles, si elles sont détectées tôt. Lorsque de telles réactions apparaissent, on doit réduire la dose du médicament ou cesser le traitement et apporter les mesures correctrices qui s'imposent. Le cas échéant, ces mesures peuvent comprendre l'administration de leucovorine calcique ou l'hémodialyse aiguë et intermittente, avec un dialyseur à débit élevé ([voir 5 SURDOSAGE](#)).

Si le traitement par Méthotrexate injectable, USP est recommencé, on doit l'administrer avec précaution, en tenant compte des besoins ultérieurs du patient, et rester vigilant en raison du risque de récurrence de la toxicité.

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

Le méthotrexate quitte lentement le troisième compartiment (p. ex., épanchement pleural et ascite). La demi-vie terminale du médicament dans le plasma s'en trouve prolongée et des signes de toxicité inattendus deviennent manifestes. Dans le cas des patients chez lesquels l'accumulation de méthotrexate dans le troisième compartiment est considérable, il est recommandé d'évacuer le liquide avant le traitement et de surveiller les concentrations plasmatiques de méthotrexate.

Une toxicité gastro-intestinale, une anémie aplasique et une myélodépression d'une sévérité inattendue (entraînant parfois la mort) ont déjà été signalées lors de l'administration concomitante de méthotrexate (habituellement à dose élevée) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

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

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

On doit employer Méthotrexate injectable, USP avec beaucoup de circonspection en présence de débilité.

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

Cancérogénèse et mutagenèse

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

On n'a mené aucune étude contrôlée chez l'humain pour évaluer le risque de néoplasie associé à l'emploi du méthotrexate. Bon nombre d'études chez l'animal ont évalué le pouvoir carcinogène du méthotrexate, mais n'ont abouti à aucun résultat concluant. Bien qu'on ait observé que le méthotrexate endommage les chromosomes des cellules somatiques chez l'animal et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, la signification clinique de ces observations demeure incertaine. L'évaluation du pouvoir carcinogène du méthotrexate se complique par l'existence contradictoire d'un risque accru de formation de certaines tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il faut donc évaluer les avantages de Méthotrexate injectable, USP par rapport à ce risque avant d'administrer le médicament seul ou en association, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte (*voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Appareil digestif

En présence de vomissements, de diarrhée ou d'une stomatite entraînant la déshydratation, il faut interrompre le traitement par Méthotrexate injectable, USP jusqu'au rétablissement du patient. La présence de diarrhée et de stomatite ulcéreuse requiert l'interruption du traitement, à défaut de quoi une entérite hémorragique et la mort par perforation intestinale risquent de survenir. Méthotrexate injectable, USP doit être utilisé avec des précautions extrêmes en présence d'ulcère gastroduodéal ou de colite ulcéreuse.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des doses élevées de méthotrexate à des patients qui reçoivent un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), car l'utilisation concomitante du méthotrexate (principalement à dose élevée) et d'IPP comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydrométhotrexate, et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*).

Système sanguin et lymphatique

Il faut user de prudence si l'on emploie Méthotrexate injectable, USP chez des patients dont la fonction

de la moelle osseuse est déficiente, qui sont traités par radiothérapie en champs étendus ou qui l'ont été dans le passé. Le méthotrexate peut provoquer une dépression marquée de la moelle osseuse à l'origine d'anémie, d'anémie aplasique, de pancytopenie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombopénie. Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (n = 128), la leucopénie (formule leucocytaire < 3000/mm³) a été observée chez deux patients, la thrombopénie (formule plaquettaire < 100 000/mm³) chez six patients et la pancytopenie chez deux patients.

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

En cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, on doit abandonner immédiatement le traitement par Méthotrexate injectable, USP, si la numération globulaire baisse de façon notable. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut maintenir l'administration de Méthotrexate injectable, USP seulement si ses avantages potentiels l'emportent sur le risque de myélodépression sévère. Les patients, dont la granulopénie est profonde et la fièvre est élevée doivent être évalués immédiatement et nécessitent habituellement une antibiothérapie par un agent parentéral à large spectre.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le méthotrexate peut entraîner une hépatotoxicité aiguë (élévation du taux des transaminases) et chronique (fibrose et cirrhose). Dans les cas aigus, on observe souvent des hausses des taux des enzymes hépatiques après l'administration de méthotrexate. Ces hausses ne commandent habituellement pas une modification du traitement. Elles sont en général passagères et asymptomatiques, et ne semblent pas prédire l'apparition d'une hépatopathie ultérieure. Des anomalies hépatiques persistantes ou une diminution de la sérum-albumine peuvent être des indicateurs d'hépatotoxicité grave. La toxicité chronique peut être mortelle; en général, elle survient à la suite d'un emploi prolongé (habituellement de 2 ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 g. La biopsie hépatique effectuée après un usage soutenu du méthotrexate révèle souvent des changements histologiques, et on a signalé des cas de fibrose et de cirrhose; les lésions causées par cette dernière ne sont pas toujours précédées par des symptômes ou des résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques chez la population atteinte de psoriasis. On recommande habituellement d'effectuer des biopsies hépatiques à intervalles réguliers chez les patients atteints de psoriasis sous traitement au long cours. En présence de polyarthrite rhumatoïde, des anomalies persistantes des résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques peuvent précéder l'apparition de la fibrose ou de la cirrhose. Dans les études menées auprès de patients psoriasiques, l'hépatotoxicité a semblé être fonction de la dose cumulative totale et s'intensifier en présence d'alcoolisme, d'obésité, de diabète et d'un âge avancé. On n'en a pas encore déterminé le taux d'incidence précis; on ne connaît pas la vitesse d'évolution ni le taux de réversibilité des lésions. On recommande de prendre des précautions spéciales en présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistantes.

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

chronique ou active.

En présence de psoriasis, on doit effectuer des tests d'exploration fonctionnelle du foie, y compris le dosage sérique de l'albumine et le temps de Quick, plusieurs fois avant l'administration du méthotrexate, mais les résultats sont souvent normaux même en présence de fibrose ou de cirrhose en développement. Ces lésions ne sont parfois décelables que par biopsie. On recommande habituellement d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant ou peu de temps après le début du traitement (de 4 à 8 semaines); 2) après une dose totale cumulative de 1,5 g; et 3) après toute dose supplémentaire de 1,0 à 1,5 g. Une fibrose modérée ou une cirrhose de quelque forme que ce soit dictent normalement l'abandon du traitement; en présence d'une fibrose bénigne, on recommande généralement d'effectuer une nouvelle biopsie, 6 mois plus tard. Des observations histologiques de changements plus bénins au niveau des tissus adipeux ou l'apparition d'une inflammation portale mineure sont relativement courantes avant le traitement. Bien que ces changements ne justifient habituellement pas qu'on évite ou qu'on abandonne le traitement par Méthotrexate injectable, USP, la prudence reste de rigueur tout au long de son emploi.

L'expérience clinique concernant la présence concomitante de maladies hépatiques et de polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais les mêmes facteurs de risque sont prévisibles. Les tests d'exploration fonctionnelle du foie ne sont pas habituellement des prédicteurs fiables des changements histologiques observables chez cette population de patients.

Il a été signalé qu'en présence de polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé au moment du premier traitement au méthotrexate et une plus longue durée de traitement étaient des facteurs de risque d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes dans les résultats des tests d'exploration fonctionnelle du foie peuvent précéder l'apparition de la fibrose ou de la cirrhose. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Méthotrexate injectable, USP doivent faire l'objet de tests hépatiques, au départ, et à des intervalles de quatre à huit semaines. Il faut faire une biopsie du foie avant le traitement, chez les patients présentant des antécédents de consommation abusive d'alcool, des anomalies persistantes dans les résultats des tests hépatiques ou une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C. Pendant le traitement, il faut effectuer une biopsie du foie en présence d'anomalies persistantes dans les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ou si l'albuminémie descend au-dessous des valeurs normales (dans les cas de polyarthrite rhumatoïde stabilisée).

Si les résultats d'une biopsie hépatique montrent de légères modifications (de grade I, II ou IIIa de Roenigk), on peut continuer le traitement par Méthotrexate injectable, USP tout en surveillant l'évolution de l'état du patient suivant les recommandations qui précèdent. Si le patient présente de façon constante des résultats anormaux aux tests d'exploration fonctionnelle hépatique et refuse une biopsie du foie, ou si la biopsie du foie indique des modifications modérées ou sévères (grade IIIb ou IV de Roenigk), il faut arrêter le traitement par Méthotrexate injectable, USP.

On a fait état d'une expérience combinée, menée auprès de 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soumis à une biopsie du foie avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1500 mg), et auprès de 714 patients, soumis à la biopsie seulement pendant le traitement. On constate 64 cas (7 %) de fibrose et un cas (0,1 %) de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 ont été déclarés bénins. La coloration de la réticuline est plus sensible en présence de fibrose au stade précoce et son emploi pourrait faire augmenter le nombre de cas. On ignore si un emploi plus prolongé du méthotrexate exposerait le patient à des risques accrus.

Systeme immunitaire

Méthotrexate injectable, USP doit être employé avec une extrême prudence en présence d'une infection active, et il est contre-indiqué chez les patients dont le syndrome d'immunodéficience est manifeste ou corroboré par les résultats des analyses de laboratoire (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'immunisation risque d'être inefficace si elle est menée pendant un traitement au méthotrexate. L'immunisation au moyen de vaccins à base de virus vivants n'est généralement pas recommandée. L'hypogammaglobulinémie a rarement été signalée.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

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

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

- **Fonction hématologique :** On recommande d'effectuer des analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Fonction hépatique :** Il n'est pas indiqué d'effectuer systématiquement une biopsie du foie avant un traitement par Méthotrexate injectable, USP. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant le début du traitement par Méthotrexate injectable, USP et répétés tous les un à deux mois aux fins de surveillance. On n'a pas encore établi de lien entre des résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle du foie et la fibrose ou la cirrhose du foie. Des anomalies transitoires de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration du méthotrexate et ne justifient habituellement pas la modification du traitement par Méthotrexate injectable, USP. Des anomalies persistantes, observées au moyen des tests de l'exploration fonctionnelle du foie immédiatement avant l'administration d'une dose du médicament ou une chute de l'albumine sérique, peuvent être des indicateurs d'une toxicité hépatique grave et on doit les évaluer.
- **Fonction rénale :** La fonction rénale doit être surveillée tous les un à deux mois.

- **Appareil respiratoire** : Les tests d'exploration de la fonction pulmonaire peuvent s'avérer utiles, si l'on soupçonne la présence d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate (p. ex., pneumonie interstitielle), en particulier si on peut avoir accès aux valeurs initiales.

Durant le traitement d'une maladie néoplasique :

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

Système nerveux

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

Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez des patients atteints d'un ostéosarcome et ayant reçu des doses élevées de méthotrexate avec administration de leucovorine comme antidote électif, même sans qu'ils aient subi d'irradiation du crâne. Des cas de leucoencéphalopathie ont également été signalés après l'administration de faibles doses de méthotrexate par voie orale (4 à 7 mg/semaine) à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique.

L'arrêt du traitement par Méthotrexate injectable, USP ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet.

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

Après administration du méthotrexate par voie intrathécale, une toxicité du système nerveux central peut survenir. On peut classer cette toxicité comme suit : arachnoïdite chimique, se manifestant par des symptômes tels que des céphalées, des dorsalgies, une rigidité nucale et de la fièvre; parésie, habituellement transitoire, se manifestant par une paraplégie associée à l'atteinte d'une ou de plusieurs racines des nerfs rachidiens; leucoencéphalopathie, se manifestant par la confusion, l'irritabilité, la somnolence, l'ataxie, la démence et, parfois, des convulsions graves.

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

On a signalé la survenue d'effets indésirables sévères sur le système nerveux, allant de la céphalée à la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral, surtout chez des enfants et des adolescents qui avaient reçu du méthotrexate et de la cytarabine administrée par voie intraveineuse en concomitance.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : Des cas de LEMP, parfois mortels, ont été signalés à la suite de l'utilisation du méthotrexate. La LEMP est une maladie démyélinisante rare et

souvent mortelle qu'on attribue à la présence du virus de John Cunningham dans le système nerveux et à sa réactivation chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Les professionnels de la santé doivent envisager la possibilité d'une LEMP en cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux et soumettre les patients aux tests diagnostiques appropriés. Si la présence d'une LEMP est soupçonnée, il convient de suspendre l'administration du méthotrexate. Si la maladie est confirmée, il faut abandonner définitivement le traitement par le méthotrexate.

Fonction rénale

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Populations particulières](#)). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, le traitement par le méthotrexate doit être instauré avec une extrême prudence et à une dose réduite, car l'insuffisance rénale prolonge la période d'élimination du méthotrexate. L'emploi du méthotrexate peut causer des lésions rénales qui peuvent mener à une insuffisance rénale aiguë. L'emploi de doses élevées de méthotrexate dans le traitement d'un ostéosarcome peut aussi causer des lésions rénales et provoquer une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est due principalement à la précipitation du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Pour une administration sans danger du médicament, il importe de surveiller de près la fonction rénale, et assurer une hydratation adéquate, l'alcalinisation des urines et le dosage du méthotrexate et de la créatinine dans le sérum.

Des cas de néphrite ont été signalés lors de l'emploi du médicament chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant subi une anesthésie par protoxyde d'azote ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Santé reproductive

Fertilité : On a fait mention d'une baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain, pendant le traitement et durant une certaine période après qu'il a pris fin.

Le méthotrexate est toxique pour l'embryon, provoque l'avortement et entraîne des anomalies fœtales chez l'humain.

Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit Méthotrexate injectable, USP. Le délai optimal entre l'arrêt de l'administration du méthotrexate chez l'un ou l'autre des partenaires et le début de la grossesse n'a pas été établi. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 et 12 mois. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Méthotrexate injectable, USP, tant les hommes que les femmes ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Appareil respiratoire

La maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, y compris la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constitue une lésion potentiellement dangereuse qui peut survenir à tout moment pendant le traitement et qui a été signalée même dans le cas de l'administration de doses faibles. Elle n'est pas toujours totalement réversible et des décès ont été signalés. Des cas d'épanchement pleural,

accompagné ou non de pneumonie interstitielle, ont aussi été signalés à différents moments pendant un traitement à faibles doses. Des symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou une pneumonie non spécifique survenant au cours d'un traitement au méthotrexate peuvent indiquer la présence d'une lésion potentiellement dangereuse et dicter l'interruption du traitement et un examen approfondi. Bien que les signes cliniques chez le patient atteint d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate soient variables, ceux-ci comprennent la fièvre, la toux, la dyspnée, l'hypoxémie et une infiltration apparaissant sur la radiographie; on doit écarter la présence d'une infection (incluant une pneumonie). Cette lésion peut survenir à toutes les doses.

Des infections opportunistes pouvant être mortelles, particulièrement la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent également se manifester. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, on devrait songer à la survenue possible d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

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

Appareil cutané

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

Les lésions psoriasiques peuvent être aggravées par l'exposition concomitante aux rayons ultraviolets. Une radiodermite et un érythème solaire peuvent être ravivés par l'emploi du méthotrexate.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Méthotrexate injectable, USP est contre-indiqué chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)) et ne devrait être employé dans le traitement de maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Des cas de baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain ont été signalés pendant le traitement et durant une courte période après la cessation du traitement. Le méthotrexate peut causer la mort fœtale, l'embryotoxicité, un avortement et des effets tératogènes, lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Méthotrexate injectable, USP est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse, et on devrait informer la patiente des risques graves auxquels le fœtus est exposé, si elle devient enceinte au cours du traitement ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit Méthotrexate injectable, USP. Le délai optimal entre l'arrêt de l'administration du méthotrexate chez l'un ou l'autre des partenaires et le début de la grossesse n'a pas été clairement

établi. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 et 12 mois. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Méthotrexate injectable, USP, tant les hommes que les femmes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Méthotrexate injectable, USP est contre-indiqué chez les mères qui allaitent en raison de la possibilité de réactions indésirables graves au méthotrexate chez le nourrisson alimenté au sein.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les jeunes patients, sauf dans le cas de la chimiothérapie du cancer. Par conséquent, Méthotrexate injectable, USP ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament doivent être envisagées. Des effets toxiques mortels sont survenus, notamment chez des patients âgés, quand le méthotrexate était pris par inadvertance une fois par jour plutôt qu'une fois par semaine. On doit assurer une surveillance étroite des patients âgés afin de déceler tôt tout signe de toxicité hépatique, médullaire ou rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En général, la fréquence et la gravité des effets secondaires aigus sont reliées à la dose, à la fréquence d'administration et à la durée de l'exposition du patient à des concentrations sanguines importantes de méthotrexate dans les organes cibles. Les réactions les plus graves sont abordées à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, les nausées et la douleur abdominale. Les autres effets fréquemment signalés sont les malaises, une fatigue indue, les frissons et la fièvre, les étourdissements et l'affaiblissement de la résistance à l'infection. L'ulcération de la muqueuse buccale constitue généralement le premier signe de toxicité.

Le tableau 10 présente un aperçu des effets indésirables observés à la suite de l'utilisation du méthotrexate.

Tableau 10 – Effets indésirables selon l'organe en cause

Troubles sanguins et lymphatiques :	On a observé des cas de leucopénie, d'anémie, d'anémie aplasique, de thrombopénie, de pancytopénie, d'agranulocytose, de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de neutropénie et d'éosinophilie.
Troubles cardiaques :	Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas)
Troubles oculaires :	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles graves d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire
Troubles gastro-intestinaux :	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, hématurie, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, réaction au point d'injection, nécrose au point d'injection, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite
Troubles hépatobiliaires :	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique
Infections :	On a rapporté d'autres infections, dont la nocardiose, l'histoplasmosse, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection à cytomégalovirus, y compris la pneumonie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Diabète
Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux :	Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose
Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes) :	Syndrome de lyse tumorale, lymphomes malins
Troubles du système nerveux :	Augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence et troubles de langage, y compris la dysarthrie et l'aphasie; hémiparésie, parésie et convulsions. Après l'administration de doses faibles, on a signalé à l'occasion de subtils troubles cognitifs transitoires, un changement d'humeur ou des sensations inhabituelles dans le crâne, une leucoencéphalopathie ou une encéphalopathie.
Troubles rénaux et urinaires :	Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale sévère, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a aussi observé des cas de protéinurie.
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires :	Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie; stérilité, avortement, anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance.

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

Effets indésirables signalés en présence de polyarthrite rhumatoïde

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

Effets indésirables en présence de psoriasis

Les effets indésirables signalés ressemblent beaucoup à ceux notés dans les études auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans de rares cas, des érosions douloureuses apparaissent au niveau des plaques psoriasiques.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire](#).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

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

Tableau 11 – Effets indésirables observés après la commercialisation

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
--

L'anesthésie par protoxyde d'azote est contre-indiquée pendant un traitement par le méthotrexate (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

L'emploi de Méthotrexate injectable, USP avec de l'alcool est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 12 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone	É	L'administration d'amiodarone à des patients recevant du méthotrexate pour le traitement d'un psoriasis a entraîné l'ulcération de lésions cutanées.	La prudence est de rigueur.
L-asparaginase	É	On a observé que la L-asparaginase s'oppose aux effets du méthotrexate.	La prudence est de rigueur.
Ciprofloxacine	T	Le transport par les tubules rénaux est diminué en présence de ciprofloxacine.	Il faut surveiller attentivement les taux sériques de méthotrexate et la fonction rénale si la ciprofloxacine est utilisée avec Méthotrexate injectable USP.
Cytarabine et autres agents cytotoxiques	É	On a signalé des cas d'effets indésirables sévères sur le système nerveux chez des patients qui ont reçu de la cytarabine administrée par voie intraveineuse en association avec du méthotrexate. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux . L'administration concomitante de méthotrexate et d'autres agents cytotoxiques n'a pas fait l'objet d'études; elle pourrait augmenter la	L'administration d'agents cytotoxiques avec Méthotrexate injectable, USP doit s'accompagner de prudence.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		fréquence des effets indésirables.	
Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)	T	L'administration concomitante de méthotrexate et de sels d'or, de pénicillamine, d'hydroxychloroquine ou de sulfasalazine n'a pas fait l'objet d'études; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.	La prudence est de rigueur.
Diurétiques	É	On a observé une suppression de la moelle osseuse et une diminution des taux de folates à la suite de l'administration concomitante de triamtèrene et de méthotrexate.	La prudence est de rigueur.
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, comme les sulfamides hypoglycémiant, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides et certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristina mycine, le probénécide et le chloramphénicol	T	Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et sa toxicité risque de s'accroître en raison de son déplacement par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques.	La prudence est de rigueur.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Hépatotoxines comme le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine, les rétinoïdes	É	On n'a pas évalué le risque d'hépatotoxicité accrue lorsque le méthotrexate est administré en même temps qu'un autre agent hépatotoxique, mais des réactions hépatotoxiques ont été signalées dans de tels cas.	Il faut surveiller de près les patients traités à la fois par Méthotrexate injectable, USP et un autre agent potentiellement hépatotoxique en raison du risque accru d'hépatotoxicité.
Léflunomide	T	L'administration de méthotrexate en association avec du léflunomide peut accroître le risque de pancytopénie.	La prudence est de rigueur.
Mercaptopurine	T	Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de mercaptopurine.	Une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'emploi concomitant de Méthotrexate injectable, USP et de mercaptopurine.
Médicaments néphrotoxiques, tels que le cisplatine, les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine	T	La clairance du méthotrexate est diminuée par le cisplatine. Bien qu'aucun document n'appuie cette hypothèse, d'autres médicaments néphrotoxiques pourraient théoriquement accroître la toxicité du méthotrexate en freinant son élimination.	Dans le traitement de patients atteints d'un ostéosarcome, on doit faire preuve de prudence si des doses élevées de Méthotrexate injectable, USP sont administrées en association avec un agent chimiothérapeutique pouvant être néphrotoxique. La prudence est de rigueur.
Protoxyde d'azote	É	L'anesthésie par protoxyde d'azote potentialise les effets du méthotrexate sur le métabolisme des folates, ce qui provoque une augmentation de la toxicité se traduisant par exemple par une myélodépression sévère et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (à la suite de l'administration intrathécale du méthotrexate) et une néphrite (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale).	En cas d'administration concomitante accidentelle, un traitement de sauvetage par la leucovorine peut atténuer ces effets.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	É, EC	L'emploi concomitant d'AINS et de doses élevées de méthotrexate s'est soldé par une élévation des concentrations sériques de méthotrexate ou le maintien prolongé de celles-ci, entraînant la mort par une toxicité hématologique (y compris une myélocytopénie et une anémie aplasique) et gastro-intestinale sévère. On a signalé que, dans un modèle animal, ces médicaments réduisaient l'excrétion tubulaire du méthotrexate et pouvaient ainsi accroître la toxicité de ce médicament en augmentant ses taux plasmatiques. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde traitée par méthotrexate, on n'a pas exploré à fond la possibilité d'une toxicité accrue avec l'emploi concomitant d'AINS, dont les salicylates. En dépit des interactions potentielles, les études sur l'emploi du méthotrexate par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'administration concomitante de doses constantes d'AINS, sans inconvénient apparent. Il faut noter cependant que les doses administrées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (de 7,5 à 15 mg par semaine) sont un peu plus faibles que celles administrées aux patients psoriasiques et que des doses plus élevées pourraient mener à une toxicité.	Les AINS ne doivent pas être administrés ni avant ni pendant un traitement par des doses élevées de méthotrexate. L'administration concomitante d'AINS, dont les salicylates, avec des doses plus faibles de Méthotrexate injectable, USP doit s'accompagner de prudence.
Antibiotiques administrés par voie orale, comme la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre non absorbables	É, T	Des antibiotiques administrés par voie orale peuvent réduire l'absorption intestinale du méthotrexate ou entraver sa circulation entérohépatique, en inhibant la flore intestinale et en empêchant les bactéries de métaboliser le médicament. Par exemple, la néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption du méthotrexate, tandis que la kanamycine l'augmente. De rares cas de myélocytopénie ont été signalés chez des patients recevant du méthotrexate et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, et ils sont probablement dus à une diminution	La prudence est de rigueur.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		de la sécrétion tubulaire ou à un effet antifolate additif.	
Culot globulaire	É, EC	On a observé une augmentation de la toxicité chez les patients ayant reçu une perfusion de méthotrexate sur 24 heures et des transfusions subséquentes, probablement en raison des concentrations sériques élevées de méthotrexate pendant une période prolongée.	La prudence est de mise lorsque des globules rouges concentrés (culot globulaire) et Méthotrexate injectable, USP sont administrés en mode simultané.
Pénicillines et sulfamides	É, EC, T	Les pénicillines et les sulfamides peuvent diminuer la clairance rénale du méthotrexate; des cas de toxicités hématologique et gastro-intestinale ont été observés en association avec le traitement par le méthotrexate.	La prudence est de rigueur.
Probénécide	T	Le transport par les tubules rénaux est diminué en présence de probénécide.	Il faut surveiller attentivement les taux sériques de méthotrexate et la fonction rénale si le probénécide est utilisé avec Méthotrexate injectable USP.
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole	É, EC	Des rapports et des comptes rendus d'études pharmacocinétiques de population laissent penser que l'utilisation de certains IPP conjointement avec le méthotrexate (surtout à doses élevées) peut causer une élévation des concentrations sériques de méthotrexate et/ou de l'un de ses métabolites, le 7-hydrométhotrexate, ainsi que le maintien prolongé de ces concentrations élevées, ce qui pourrait entraîner la survenue de manifestations toxiques du méthotrexate. On a observé entre autres deux cas où l'élimination du méthotrexate a été retardée consécutivement à l'administration conjointe de méthotrexate à doses élevées et d'un IPP, mais une telle interaction n'a pas été observée entre le méthotrexate et la ranitidine. Toutefois, aucune étude formelle n'a été menée en vue de déterminer les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate	Il faut user de prudence lorsqu'on administre des doses élevées de méthotrexate à des patients recevant des IPP. L'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate à des doses élevées doit être évitée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		et la ranitidine.	
PUVAtérapie (psoralène et rayons ultraviolets A)	É	On a signalé des cas de cancers de la peau chez quelques patients atteints de psoriasis ou de mycosis fongöide (un lymphome T cutané) recevant du méthotrexate et une PUVAtérapie.	La prudence est de rigueur.
Radiothérapie	É	L'administration de méthotrexate en concomitance avec une radiothérapie pourrait augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou d'ostéonécrose.	La prudence est de rigueur.
Théophylline	T	Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline.	Il faut surveiller les taux sanguins de théophylline si elle est utilisée avec Méthotrexate injectable USP.
Vitamines comme l'acide folique et l'acide folinique	T	<p>Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent atténuer la réponse au méthotrexate. Des études préliminaires chez l'animal et chez l'humain ont montré que de petites quantités de leucovorine administrées par voie intraveineuse pénètrent dans le liquide céphalorachidien surtout sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate et, chez l'humain, elles demeurent de 1 à 3 fois plus faibles que les concentrations habituelles de méthotrexate obtenues à la suite d'une administration intrathécale. Toutefois, des doses élevées de leucovorine peuvent réduire l'efficacité du méthotrexate administré par voie intrathécale.</p> <p>En présence de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique et l'acide folinique peuvent diminuer les effets toxiques du méthotrexate, tels que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie et la hausse des taux d'enzymes hépatiques.</p> <p>Les états de carence en folates peuvent amplifier la toxicité du méthotrexate.</p>	Avant de prescrire la prise d'un supplément de folates, on conseille de vérifier les taux de vitamine B12, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, puisque l'administration de folates peut masquer les symptômes de carence en vitamine B12.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10.1 Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste des folates.

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

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

La cytotoxicité du méthotrexate est le résultat de trois actions importantes : l'inhibition de la dihydrofolate-réductase, l'inhibition de la thymidylate synthétase et la modification du transport des folates réduits. L'affinité de la dihydrofolate-réductase pour le méthotrexate est beaucoup plus grande que son affinité pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique; par conséquent, l'administration concomitante de doses massives d'acide folique ne réduit pas les effets du méthotrexate. Toutefois, si on administre de la leucovorine calcique, un dérivé de l'acide tétrahydrofolique, peu après l'agent antinéoplasique, elle peut inhiber les effets du méthotrexate. L'administration de doses élevées de méthotrexate, suivie par celle de leucovorine, fait partie du traitement des patients présentant un ostéosarcome non métastatique.

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

génique ou encore une polyglutamation décrie du méthotrexate. Le mode d'action réel demeure inconnu.

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

Dans le cas du psoriasis, la vitesse de production de cellules épithéliales dans les tissus cutanés est nettement supérieure à celle observée dans la peau normale. L'emploi du méthotrexate pour ralentir l'évolution du psoriasis se fonde d'ailleurs sur cette différence dans la vitesse de prolifération.

10.2 Pharmacodynamie

Le méthotrexate a des effets immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires. Les paramètres pharmacodynamiques du méthotrexate varient considérablement d'un patient à l'autre, indépendamment de la voie d'administration ou de l'affection traitée.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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

Distribution

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, et les concentrations les plus élevées sont observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines.

Après une administration par voie intraveineuse, le volume initial de distribution est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état stationnaire est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (de 40 à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate est en compétition avec des folates réduits pour son transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. À des concentrations sériques supérieures à 100 μmol , la diffusion passive devient une voie importante par laquelle on peut obtenir des concentrations intracellulaires efficaces. Dans le sérum, environ 50 % du méthotrexate est lié aux protéines. Des études menées en laboratoire ont révélé qu'il peut être déplacé de son site de liaison avec l'albumine plasmatique par différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne.

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

Métabolisme

À faible dose, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme significatif; après un traitement à doses élevées, suivant l'absorption, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire

et est transformé en polyglutamates qui peuvent être reconvertis en méthotrexate grâce à des enzymes hydrolases.

Ces polyglutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De faibles quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, tissus et tumeurs. Une petite quantité du médicament, aux doses habituellement prescrites, peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. L'accumulation de ce métabolite peut devenir importante aux doses élevées employées dans le traitement de l'ostéosarcome. La solubilité du 7-hydroxyméthotrexate dans l'eau est de 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère.

Élimination

L'excrétion rénale constitue la voie principale d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration. La clairance totale est d'en moyenne 12 L/h, avec une variation interindividuelle considérable. L'excrétion de doses quotidiennes uniques se fait par les reins dans une proportion allant de 80 à 90 % en 24 heures. L'administration de doses répétées en une journée entraîne des concentrations sériques plus soutenues du médicament et une certaine rétention du méthotrexate après chaque période de 24 heures, ce qui peut se traduire par une accumulation du médicament dans les tissus. Les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité de médicament pendant longtemps, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Il y a rétention du méthotrexate en présence d'insuffisance rénale, et le médicament peut alors s'accumuler rapidement dans le sérum et les cellules tissulaires. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne à des doses thérapeutiques, lorsqu'il est administré par voie parentérale. On peut obtenir des concentrations élevées de médicament, si besoin est, par une administration intrathécale directe.

Quatre-vingt à 90 % d'une dose administrée par voie intraveineuse est excrétée inchangée dans les urines en moins de 24 heures. L'excrétion par la bile est limitée, ne correspondant qu'à 10 % ou moins de la dose administrée. Certains auteurs avancent comme hypothèse que le méthotrexate serait soumis à une recirculation entérohépatique.

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

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

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

aider à ajuster correctement la dose de leuovorine.

Demi-vie

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Chez les enfants recevant du méthotrexate pour le traitement d'une leucémie lymphoblastique aiguë (de 6,3 à 30 mg/m²), on a observé que la demi-vie d'élimination terminale variait de 0,7 à 5,8 heures.
- **Personnes âgées** : La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : Le méthotrexate a été décelé dans le lait de la femme et son administration durant l'allaitement est contre-indiquée. Le rapport entre la concentration dans le lait maternel et la concentration sérique de méthotrexate le plus élevé jamais obtenu a été de 0,08:1.
- **Insuffisance hépatique** : L'excrétion hépatique du méthotrexate est faible. Toutefois, les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité de médicament pendant longtemps, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Des précautions spéciales sont à prendre en présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistantes.
- **Insuffisance rénale** : Comme l'élimination rénale du méthotrexate constitue la principale voie d'excrétion – de 80 à 90 % des doses quotidiennes uniques de méthotrexate sont excrétées par les reins en 24 heures –, il y a rétention du méthotrexate en présence d'insuffisance rénale, et le médicament peut alors s'accumuler rapidement dans le sérum et les cellules tissulaires. Par conséquent, le médecin devra peut-être ajuster la dose pour éviter l'accumulation de ce médicament chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Conservez les flacons à usage unique de Méthotrexate injectable, USP entre 15 °C et 25 °C. Protéger de la lumière.

Jeter toute portion inutilisée.

Il est recommandé de conserver la fiole dans son carton d'origine jusqu'au moment de l'emploi. Il faut bien examiner la fiole avant l'emploi afin de déceler tout bris ou toute fuite. En cas de bris ou de fuite,

ne pas utiliser la fiole. Incinérer le produit dans son emballage non ouvert.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

Manipulation et mise au rebut : L'observance des bonnes pratiques médicales indiquées ci-dessous minimisera l'exposition des personnes appelées à manipuler fréquemment le médicament :

Manipulation :

Le méthotrexate et les solutions renfermant du méthotrexate n'ont pas de propriétés vésicantes et ne provoquent pas de réactions de toxicité aiguë au contact direct avec la peau ou des muqueuses. Toutefois, les personnes qui manipulent des médicaments cytotoxiques devraient éviter le contact de ces produits avec la peau et l'inhalation de particules aéroportées.

La préparation de solutions antinéoplasiques devrait se faire sous une hotte verticale à courant laminaire (hotte biologique de sécurité - classe II).

Le personnel qui prépare des solutions de méthotrexate doit porter des gants en PVC, des lunettes protectrices et des vêtements de protection, tels qu'une blouse et un masque jetables.

Le personnel qui prépare et manipule régulièrement des antinéoplasiques doit subir un test sanguin tous les 6 mois.

Mise au rebut :

Éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules aéroportées en portant des gants en PVC ainsi qu'une blouse et un masque jetables.

Placer toutes les aiguilles, seringues, fioles et autres articles qui ont été en contact avec Méthotrexate injectable, USP dans un sac de plastique étanche portant la mention « déchet dangereux ». Incinérer à 1000 °C ou plus. Les fioles hermétiquement fermées risquent d'exploser.

Si l'on ne peut recourir à l'incinération des déchets, rincer à grande eau toutes les aiguilles, seringues, tubulures et autres articles qui ont été en contact avec les solutions de méthotrexate, puis jeter l'eau de rinçage dans un évier sous l'eau courante.

Rincer les fioles avec la quantité d'eau appropriée à l'aide d'une seringue hypodermique. Retirer la solution et la jeter dans un évier sous l'eau courante. Jeter le matériel et les fioles rincées d'une manière sûre.

Nettoyage : Le matériel réutilisable qui est entré en contact avec Méthotrexate injectable, USP peut être rincé avec de l'eau, puis bien lavé avec de l'eau et du savon.

Renversement ou contamination : Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Déposer le produit renversé dans un contenant approprié (une boîte pour le verre brisé), puis dans un sac de polyéthylène; nettoyer le produit restant en l'absorbant à l'aide de compresses de gaze ou de serviettes; laver la surface avec de l'eau et l'essuyer en l'absorbant à nouveau avec des compresses de gaze ou des serviettes, puis déposer le tout dans un sac; fermer hermétiquement le sac et l'introduire dans un autre sac portant la mention « déchet dangereux ». Éliminer ces déchets par incinération ou une autre méthode approuvée pour les matières dangereuses. Le personnel affecté au nettoyage doit se laver au savon et à l'eau après cette opération.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

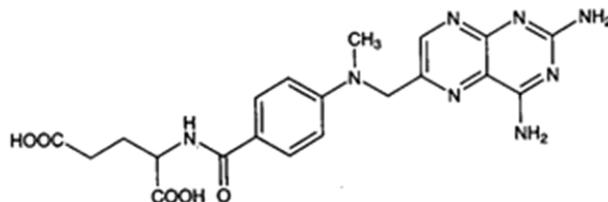
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : méthotrexate

Nom chimique : acide *N*-[4-[(2,4-diamino-6-ptéridinyl)méthyl]méthylamino]benzoyl]-L-glutamique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₀H₂₂N₈O₅ (454,45 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre cristalline jaune à brun orangé. Ne contient pas plus de 12 % d'eau. Le méthotrexate est un mélange d'acide 4-amino-10-méthylfolique et de composés étroitement apparentés. Il est l'équivalent d'au moins 94 % de C₂₀ H₂₂ N₈ O₅, calculé sur la base anhydre. La solution parentérale est préparée avec le sel sodique, mais l'activité est toujours exprimée d'après l'acide.

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données d'études cliniques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

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

Cancérogénicité :

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

Toxicologie particulière :

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

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

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. METHOTREXATE INJECTION USP (Solution, 10 mg/mL et 25 mg/mL), contrôle de soumission 280068, Monographie de produit, Pfizer Canada ULC. (01 MAR 2024)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{PR}METHOTREXATE INJECTABLE, USP

Méthotrexate injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Méthotrexate injectable, USP** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Méthotrexate injectable, USP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Méthotrexate injectable, USP doit être prescrit par un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration du méthotrexate.
- Méthotrexate injectable, USP peut causer des effets secondaires graves pouvant causer la mort.
- **Grossesse et allaitement – femmes**
 - Méthotrexate injectable, USP peut causer du tort au bébé que vous portez, peut causer des malformations congénitales ou entraîner un avortement.
 - N'utilisez pas Méthotrexate injectable, USP si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir pendant ou après votre traitement. Si vous avez l'intention de concevoir un enfant, discutez-en avec votre professionnel de la santé.
 - Si vous êtes apte à concevoir :
 - Vous devez subir un test de grossesse avant le début du traitement par Méthotrexate injectable, USP. Le résultat du test doit être négatif. Il se pourrait que d'autres tests de grossesse soient faits pendant le traitement, surtout pendant les périodes où vous n'avez pas utilisé de méthode contraceptive.
 - Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement et les 6 à 12 mois qui suivront l'administration de la dernière dose.
 - Évitez de tomber enceinte pendant que vous recevez Méthotrexate injectable, USP.
 - Si vous tombez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.
 - Méthotrexate injectable, USP passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas durant le traitement par Méthotrexate injectable, USP. Si vous allaitez en ce moment, arrêtez de le faire avant le début du traitement par Méthotrexate injectable, USP.
- **Grossesse – hommes**
 - Vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant votre traitement par Méthotrexate injectable, USP.
 - Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement par Méthotrexate injectable, USP et pendant les 6 à 12 mois qui suivent l'administration de votre dernière dose. Votre partenaire doit elle aussi employer une méthode de contraception efficace.

- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire sexuelle tombe enceinte ou croit l'être pendant votre traitement.
- Vous ne devez pas faire de don de sperme pendant le traitement ni pendant les 6 à 12 mois suivant l'administration de votre dernière dose.

Pourquoi utilise-t-on Méthotrexate injectable, USP?

Méthotrexate injectable, USP est administré à fortes doses pour le traitement de certains types de cancers, dont le cancer du sein, le lymphome non hodgkinien et la leucémie.

Méthotrexate injectable, USP est administré en doses plus faibles pour traiter des adultes atteints des maladies invalidantes sévères nommées ci-dessous (maladies qui empêchent les patients de mener des activités normales), lorsque les autres traitements sont inefficaces :

- Polyarthrite rhumatoïde (inflammation des articulations causée par le système immunitaire)
- Psoriasis (maladie chronique de la peau)
- Rhumatisme psoriasique (type d'inflammation des articulations qui touche les personnes atteintes de psoriasis)
- Spondylarthrite ankylosante (inflammation des articulations et des ligaments de la colonne vertébrale)
- Arthrite réactionnelle (inflammation qui peut être causée par toute autre maladie)
- Arthrite entéropathique (arthrite qui touche les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin)

Comment Méthotrexate injectable, USP agit-il?

Méthotrexate injectable, USP agit en bloquant un processus enzymatique dans les cellules cancéreuses de sorte qu'elles ne puissent pas croître. Méthotrexate injectable, USP réduit aussi l'activité du système immunitaire (le mécanisme de défense du corps). Il sert à modifier et à ralentir l'évolution du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies invalidantes, mais ne guérit pas ces maladies. Ce médicament peut toutefois toucher aussi certaines cellules normales de l'organisme.

Quels sont les ingrédients de Méthotrexate injectable, USP?

Ingrédient médicinal : Méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique).

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Méthotrexate injectable, USP se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution stérile :

25 mg/mL

Fiole à usage unique de 50 mg/2 mL (sans agent de conservation)

Fiole à usage multiple de 1 g/40 mL (sans agent de conservation)

N'utilisez pas Méthotrexate injectable, USP dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au méthotrexate ou à l'un des ingrédients non médicinaux de Méthotrexate

injectable, USP ou à l'un des composants de son contenant (*voir* la section **Quels sont les ingrédients de Méthotrexate injectable, USP?**).

- Si vous êtes atteint d'un trouble rénal sévère, si vous faites de l'insuffisance rénale ou si vous êtes sous dialyse.
- Si vous avez des relations sexuelles, si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par Méthotrexate injectable, USP et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament.
- Si vous allaitez.
- Si vous avez du psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, et l'un des problèmes suivants :
 - L'alcoolisme (consommation excessive d'alcool), une maladie du foie liée à l'alcoolisme ou une autre maladie chronique du foie
 - Une immunodéficiences (mauvais fonctionnement de votre système immunitaire)
 - Un trouble du sang ou de la moelle osseuse :
 - faible quantité de cellules dans la moelle osseuse (hypoplasie médullaire)
 - faible quantité de plaquettes (thrombocytopénie)
 - faible quantité de globules rouges (anémie)
 - faible quantité de globules blancs (neutropénie, leucopénie)
- Si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Méthotrexate injectable, USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- Vous avez des problèmes de rein. Votre professionnel de la santé vous demandera peut-être de boire plus de liquide afin d'uriner plus abondamment. Ceci aidera Méthotrexate injectable, USP à être éliminé du corps.
- Vous êtes déshydraté, vous avez des vomissements fréquents ou de la diarrhée à répétition, ou vous transpirez beaucoup.
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- Vous avez des problèmes de poumon.
- Vous avez des problèmes de système immunitaire ou des infections actives.
- Vous avez des problèmes de moelle osseuse.
- Vous avez déjà subi une radiothérapie sur une importante partie de votre corps.
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels que lésions ou inflammation dans la bouche, ulcère gastroduodéal ou colite ulcéreuse (maladie inflammatoire de l'intestin).
- Vous avez des problèmes de peau.
- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.
- Vous avez déjà reçu du cisplatine.
- Vous avez une acidurie, c'est-à-dire une accumulation d'acide urique dans le sang.
- Vous vous sentez faible.
- Vous avez de l'eau sur les poumons (épanchement pleural) ou dans l'abdomen (ascite).
- Vous avez plus de 65 ans. Donc, vous risquez plus de subir des effets secondaires.
- Vous avez récemment reçu ou allez recevoir un vaccin.
- Vous êtes obèse.
- Vous faites du diabète.

Autres mises en garde

Exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) : Les patients traités par Méthotrexate injectable, USP deviennent parfois plus sensibles à la lumière du soleil. Évitez de trop vous exposer au soleil ou à des lampes à UV tant que vous n'avez pas vérifié quel effet cela a sur vous, surtout si vous avez une peau déjà sensible au soleil. Si vous avez déjà subi une radiothérapie, il se pourrait que, pendant le traitement par Méthotrexate injectable, USP, une éruption ou une brûlure qui rappelle un coup de soleil apparaisse dans la région qui avait été soumise à la radiothérapie. De plus, il se pourrait que vos lésions de psoriasis s'aggravent à la suite d'une exposition aux UV pendant votre traitement.

Problèmes graves du sang et de la moelle osseuse : Méthotrexate injectable, USP peut causer des problèmes du sang et de la moelle osseuse, ce qui pourrait vous rendre plus vulnérable aux infections et modifier la coagulation de votre sang, donc entraîner des saignements. Pour réduire le risque d'infection ou de saignement :

- Évitez de côtoyer des gens qui ont une infection. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous croyez que vous êtes atteint d'une infection, que vous faites de la fièvre ou avez des frissons, que vous toussiez ou avez la voix enrouée, que vous avez des douleurs dans le bas du dos ou sur le côté, ou encore s'il est difficile ou douloureux d'uriner.
- Évitez les personnes qui ont reçu un vaccin oral contre la poliomyélite pendant au moins 6 semaines. Ne vous tenez pas longtemps près d'eux ni dans la même pièce. S'il est impossible de vous en éloigner, portez un masque couvrant votre bouche et votre nez.
- Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous constatez que vous avez des saignements anormaux ou que vous faites des bleus plus facilement; si vos selles sont noires ou goudroneuses; si vous constatez la présence de sang dans votre urine ou dans vos selles; ou si des points rouges apparaissent sur votre peau.
- Utilisez avec précaution les brosses à dents ordinaires, la soie dentaire ou les cure-dents. Consultez votre professionnel de la santé avant de subir toute intervention dentaire.
- Ne touchez ni vos yeux ni l'intérieur de votre nez sans vous être d'abord lavé les mains.
- Prenez garde de ne pas vous couper quand vous utilisez des objets tranchants comme des ciseaux ou un rasoir.
- Évitez les sports de contact ou toute autre activité susceptible de causer des bleus ou des blessures.

Problèmes graves des poumons : Méthotrexate injectable, USP peut provoquer des saignements soudains dans les poumons, phénomène appelé **hémorragie alvéolaire**. Si vous crachez ou toussiez subitement du sang, rendez-vous à l'hôpital immédiatement, car vous aurez besoin de soins urgents. L'hémorragie alvéolaire survient chez des patients qui ont déjà des problèmes de santé, tels que des affections rhumatismales (douleurs dans les articulations) ou la vascularite (enflure d'une artère ou d'une veine).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : Méthotrexate injectable, USP peut causer une infection rare du cerveau, la LEMP.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Méthotrexate injectable, USP peut causer de la fatigue et des étourdissements. Avant de conduire ou d'effectuer d'autres tâches qui nécessitent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à ce médicament.

Fertilité : Le traitement par Méthotrexate injectable, USP peut altérer la capacité d'avoir des enfants dans l'avenir.

- Chez les femmes, il se pourrait que les menstruations soient irrégulières ou qu'elles ne se produisent pas. Méthotrexate injectable, USP peut nuire à la production d'ovules.

- Chez les hommes, on peut constater un faible nombre de spermatozoïdes. L'ADN des spermatozoïdes pourrait aussi être modifié.
- Ces changements peuvent se produire pendant le traitement et pendant la courte période qui suivra l'administration de votre dernière dose.

Bilan de santé et tests : Vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé avant, pendant et à la fin de votre traitement. Il demandera des analyses de sang et d'urine (pour vérifier la santé de votre foie et de vos reins), des biopsies de votre foie, des évaluations de vos poumons et/ou des radiographies de vos poumons. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les analyses et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas Méthotrexate injectable, USP si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*.

Les produits et interventions ci-dessous pourraient interagir avec Méthotrexate injectable, USP :

- les médicaments utilisés pour soulager la douleur, abaisser la fièvre ou réduire l'inflammation appelés *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS), comme l'acide acétylsalicylique (AAS), la phénylbutaxone ou d'autres analgésiques,
- certains antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or pris par la bouche ou injectés, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le léflunomide et l'azathioprine,
- la phénytoïne (utilisée pour traiter les crises convulsives),
- le probénécide (utilisée pour traiter la goutte),
- les médicaments utilisés pour traiter les infections causées par les bactéries et les champignons, tels que les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinamycine, le chloramphénicol, l'amphotéricine B, la kanamycine, la polymyxine B et les sulfamides,
- la théophylline (utilisée pour traiter l'asthme),
- l'acide folique (une vitamine) ou les préparations vitaminiques qui en contiennent,
- les médicaments et interventions utilisés pour traiter le cancer, comme la cytarabine, la mercaptopurine, la L-asparaginase, l'acide folinique et la radiothérapie,
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à la sécrétion d'acide appelés *inhibiteurs de la pompe à protons* (IPP), tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole,
- la pyriméthamine (utilisée pour traiter les infections causées par des parasites),
- l'amiodarone (un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque),
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète appelés *sulfonylurées*,
- les globules rouges concentrés (utilisés pour les transfusions de sang),
- la PUVAthérapie (qui utilise du psoralène et des rayons ultraviolets pour traiter des maladies de peau sévères),
- les médicaments qui aident à éliminer l'eau, utilisés pour abaisser la tension artérielle et réduire l'enflure appelés *diurétiques*, comme le triamtérène,

- certains vaccins,
- l'azathioprine (utilisée pour prévenir le rejet des organes transplantés)
- l'acide aminobenzoïque, utilisé pour traiter la maladie de La Peyronie,
- les médicaments utilisés pour traiter l'acné appelé *réтиноïdes*.

Ne buvez pas d'alcool durant votre traitement par Méthotrexate injectable, USP. L'alcool peut faire augmenter le risque de problèmes du foie.

Dites à tout professionnel de la santé qui vous traite que vous recevez Méthotrexate injectable, USP.

Comment Méthotrexate injectable, USP s'administre-t-il?

Méthotrexate injectable, USP vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

- N'en prenez pas plus, ni moins, ni plus souvent que votre professionnel de la santé ne vous l'a indiqué. La quantité exacte de médicament dont vous avez besoin a été déterminée soigneusement. En prendre trop peut augmenter la possibilité d'effets secondaires, mais ne pas en prendre suffisamment risque de compromettre l'amélioration de votre état.
- La plupart des patients prennent Méthotrexate injectable, USP une fois par semaine, toujours le même jour.
- Dans certains cas, le professionnel de la santé peut demander à son patient de prendre 3 doses de Méthotrexate injectable, USP à 12 heures d'intervalle, et ce, une fois par semaine; le patient ne doit pas prendre plus de 3 doses par semaine.
- Méthotrexate injectable, USP ne doit jamais être pris tous les jours pour le traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde ou dans la plupart des cas de cancer.
- La prise de Méthotrexate injectable, USP une fois par jour ou à une dose supérieure à la dose prescrite peut provoquer de graves effets secondaires, qui nécessitent souvent l'hospitalisation et qui entraînent parfois la mort. Prendre même un peu de méthotrexate tous les jours pendant moins d'une semaine peut causer de graves effets secondaires, y compris la mort.
- Choisissez le jour de la semaine où vous aurez le plus de chances de vous souvenir de prendre le méthotrexate et prenez-le ce jour-là chaque semaine.
- Chaque fois que vous faites exécuter votre ordonnance, vérifiez si la dose ou le nombre de comprimés à prendre ont changé.

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

Pendant votre traitement par Méthotrexate injectable, USP, votre professionnel de la santé vous demandera peut-être de boire plus de liquides afin d'uriner plus abondamment. Cela favorisera l'élimination du médicament et préviendra les troubles rénaux.

Dose habituelle

On ne prescrit pas la même dose de Méthotrexate injectable, USP à tous les patients. Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose à prendre, qui dépendra des facteurs suivants :

- la raison pour laquelle le médicament a été prescrit;
- votre poids;
- la prise ou non d'autres médicaments.

Il se pourrait que votre professionnel de la santé commence votre traitement avec une dose plus faible et qu'il interrompe le traitement temporairement ou définitivement dans les situations suivantes :

- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes une personne âgée;
- vous éprouvez certains effets secondaires;
- votre maladie s'aggrave.

Surdose

La prise d'une trop grande quantité de Méthotrexate injectable, USP pourrait causer l'apparition d'ulcères dans votre bouche, de fatigue, de faiblesse, de saignements, de nausées, de vomissements, de diarrhée, d'une éruption cutanée ou de fièvre.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Méthotrexate injectable, USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Méthotrexate injectable, USP?

Lorsque vous recevez Méthotrexate injectable, USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Méthotrexate injectable, USP produit parfois des effets indésirables susceptibles de se manifester des mois ou des années après l'arrêt du traitement. Ces effets éloignés dans le temps peuvent comprendre certains types de cancer, comme la leucémie. Discutez de ces effets secondaires avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Nausées, des douleurs à l'estomac
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Voix enrouée
- Étourdissements
- Maux de tête
- Perte de cheveux
- Changements d'humeur
- Confusion
- Bourdonnements dans les oreilles
- Irritation des yeux, vision trouble

- Éruptions cutanées, minuscules points rouges sur la peau, rougissement ou blanchissement de la peau, acné, furoncles (« clous »)
- Fatigue, somnolence, faiblesse
- Frissons et fièvre
- Impuissance, perte d'intérêt pour le sexe
- Douleurs musculaires et articulaires
- Gonflement de parties du corps non utilisées comme points d'injection, dont le vagin

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes digestifs : diarrhée, vomissements, déshydratation, douleurs abdominales, ulcères de la bouche			√
Infections : mal de gorge, fièvre, frissons, enflure des ganglions lymphatiques		√	
Problèmes de poumons, y compris lésions pulmonaires, pneumonite et pneumonie (inflammation des poumons) : toux sèche (sans production de mucus) persistante, essoufflement, fièvre, douleur dans la poitrine, transpiration, frissons		√	
PEU FRÉQUENT			
Péricardite, épanchement péricardique (inflammation de la membrane qui recouvre l'intérieur du cœur ou accumulation de liquide autour du cœur) : douleur ou sensation de pression dans la poitrine, douleur dans la poitrine vive et en coups de poignard qui s'aggrave quand on tousse, on avale, on respire profondément ou on est étendu, essoufflement			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes sanguins (faible quantité de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes) : essoufflement, faiblesse, infections fréquentes, feux sauvages, pâleur du teint, rythme cardiaque rapide, fatigue, fièvre, saignements abondants ou plus prolongés que d'habitude quand on se blesse, tendance à faire des bleus facilement			√
RARE			
Réaction allergique : éruption cutanée, démangeaisons, oppression dans la poitrine, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, évanouissement, pulsations cardiaques rapides, essoufflement, et/ou enflure du visage, des lèvres ou la langue			√
Problèmes digestifs : sang dans les selles, vomissements teintés de sang, selles noires goudronneuses			√
Problèmes de reins : difficulté à uriner ou passage douloureux de l'urine, douleur au bas du dos ou sur le côté, sang dans les urines, changement de la fréquence à laquelle vous urinez ou du volume des urines, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, nausées, vomissements		√	
Problèmes de foie (dont l'hépatite) : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, démangeaison, douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine foncée, selles pâles			√
INCONNU			
Problèmes du système nerveux, dont la leucoencéphalopathie, l'encéphalite et l'encéphalopathie (troubles du cerveau) : réflexes anormaux, paralysie, comportement anormal, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse ou incapacité à bouger un muscle ou un groupe de muscles d'un côté ou des			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
deux côtés du corps, apparition de symptômes ressemblant à ceux d'un accident vasculaire cérébral, difficulté à parler, coma, désorientation, changement ou réduction du sens du toucher ou de la perception de la température, engourdissements ou fourmillements (picotements), perte de la vue de courte durée, convulsions, vomissements, perte de la capacité de parler et de voir, changements de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, changements de personnalité			
Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (réaction cutanée grave qui peut toucher un organe ou plus) : fièvre, éruption cutanée sévère, peau qui pèle, gonflement des ganglions lymphatiques, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise dans la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite			√
Hémorragie alvéolaire (saignement dans les poumons) : crachats de sang d'apparition subite			√
Réactions au point d'injection : formation de cloques, démangeaisons, douleur, rougeur, lésions cutanées sévères, sensibilité, chaleur autour du point d'injection	√		
Sepsis et choc septique (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, volume d'urine très faible ou absence d'urine, baisse de la tension artérielle, respiration rapide, battements cardiaques rapides		√	
Convulsions : crises convulsives, tremblements			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Diabète (maladie caractérisée par la production insuffisante d'insuline par le corps) : faim, soif et besoin d'uriner excessifs; perte de poids inexplicée, mauvaise cicatrisation des plaies, infections		√	
Ostéonécrose de la mâchoire (minuscules fissures dans un os qui finissent par entraîner sa destruction) : fractures osseuses, douleur à la mâchoire		√	
Ostéoporose (amincissement des os) : fractures osseuses, douleur, mal de dos qui s'aggrave en position debout ou pendant la marche		√	
Lymphome (cancer touchant le système lymphatique) : enflure sans douleur des ganglions lymphatiques, enflure des amygdales, sueurs nocturnes, démangeaisons, perte de poids inexplicée, toux/difficultés respiratoires persistantes ou incapacité à respirer		√	
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe (réactions cutanées sévères) : rougeurs, cloques et/ou desquamation (peau qui pèle) touchant de grandes surfaces de peau, taches surélevées rouges ou violettes sur la peau (qui peuvent se transformer en cloques ou en croûtes au centre), possibilité d'enflure des lèvres, de démangeaisons ou de sensation de brûlure légères			√
Arachnoïdite chimique (problème douloureux rare causé par l'inflammation d'une membrane qui entoure les nerfs dans la moelle épinière) : maux de tête, maux de dos, raideur de la nuque, fièvre		√	
Hypotension (basse pression sanguine) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Troubles lymphoprolifératifs (production excessive de globules blancs) : gonflement des ganglions lymphatiques, saignements anormaux, douleurs aux articulations, formation de bleus, diarrhée, nausées, vomissements, maux de tête		√	
Réactivation d'infections chroniques comme le zona, la tuberculose, l'hépatite B, l'hépatite C (infection qui recommence à se manifester) : éruption cutanée accompagnée de douleur, de démangeaison ou de picotement, toux, fièvre, perte de poids, douleur et inflammation aux articulations, fatigue, perte d'appétit, nausées, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleur abdominale		√	
Thrombose (formation d'un caillot de sang) : douleur dans la poitrine, essoufflement, étourdissements, affaissement du visage, difficultés d'élocution, enflure, douleur, bras ou jambe pouvant être chauds au toucher et rouges			√
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses à cause du traitement) : nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, troubles du rythme cardiaque, absence de mictions (vous n'urinez plus), urines troubles, spasmes ou contractions musculaires, fatigue et/ou douleur articulaire, faiblesse musculaire sévère et crises convulsives. Troubles métaboliques (insuffisance rénale, battements cardiaques anormaux) et résultats d'analyses anormaux dus à la destruction rapide des cellules cancéreuses.			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

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

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez Méthotrexate injectable, USP sans agent de conservation entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière directe. Évitez le gel. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Conservez les fioles de Méthotrexate injectable, USP dans leur boîte jusqu'au moment de les utiliser. Il faut bien examiner la fiole avant l'emploi afin de déceler tout bris ou toute fuite. En cas de bris ou de fuite, ne pas utiliser la fiole.

Ne conservez pas vos médicaments s'ils sont périmés ou si vous n'en avez plus besoin. Assurez-vous que les médicaments mis au rebut soient hors de la portée et de la vue des enfants.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Méthotrexate injectable, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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>), le site Web du fabricant (<http://www.strides.com/>), ou peut être obtenu en composant le 1-888-318-0234.

Le présent feuillet a été rédigé par Strides Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 04 OCT 2024