

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrCOMPRIMÉS DE MÉTHOTREXATE, USP

Comprimés de méthotrexate

10 mg de méthotrexate, pour la voie orale

USP

Antimétabolite

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :

12 septembre 2019

Date de révision :

9 septembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 294607

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)

2025-09

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 POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS.....	4
1.1. Enfants	4
1.2. Personnes âgées	4
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.....	6
4.5. Dose oubliée	9
5. SURDOSAGE	9
6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1. Populations particulières	18
7.1.1. Femmes enceintes	18
7.1.2. Femmes qui allaitent	18
7.1.3. Enfants	18
7.1.4. Personnes âgées	18
8. EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	19
8.4. Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation	21
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23

9.1.	Interactions médicamenteuses graves	23
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.3.	Interactions médicament-comportement	23
9.4.	Interactions médicament-médicament	23
9.5.	Interactions médicament-aliment	29
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale	29
9.7.	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	29
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1.	Mode d'action.....	30
10.2.	Pharmacodynamie	30
10.3.	Pharmacocinétique	31
11.	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12.	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	34
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14.	ÉTUDES CLINIQUES	36
14.1.	Études cliniques par indication.....	36
14.2.	Résultats de l'étude	37
14.3.	Études comparatives sur la biodisponibilité.....	38
15.	MICROBIOLOGIE.....	38
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
17.	MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Comprimés de méthotrexate, USP est indiqué comme antinéoplasique contre les affections suivantes :

- Choriocarcinome – Le méthotrexate, en chimiothérapie unique ou en association avec d'autres médicaments.
- Leucémie lymphoblastique aiguë – comme traitement d'entretien.
- Cancer de la tête et du cou – en association avec d'autres chimiothérapies.
- Métastases d'origine inconnue – comme chimiothérapie palliative d'association.
- Lymphome de Burkitt.
- Lymphome 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.

Comprimés de méthotrexate, 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 Comprimés de méthotrexate, 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 médicament n'ont pas été établies chez les patients en pédiatrie, sauf pour la chimiothérapie du cancer. Par conséquent, Comprimés de méthotrexate, USP ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

1.2. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : 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](#)*).

2. CONTRE-INDICATIONS

Comprimés de méthotrexate, USP est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir la section [6 FORMES PHARMAEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde 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.
- chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse.
- chez les mères allaitantes.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, d'une maladie du foie liée à l'alcoolisme ou d'une autre maladie chronique du foie.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'une évidence visible ou en laboratoire de syndromes immunodéficients.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes, comme l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombocytopénie ou l'anémie importante.
- 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 et Populations particulières](#), et [6 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières](#)).
- en cas d'anesthésie par protoxyde d'azote (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins ayant des connaissances pertinentes et de l'expérience sur le traitement par un antimétabolite sont habilités à employer Comprimés de méthotrexate, USP en raison des possibilités de réactions toxiques graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- On a signalé des cas de morts fœtales ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes ci-dessous](#)). 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](#)).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

Un traitement par Comprimés de méthotrexate, USP ne doit pas être amorcé chez les femmes en âge de procréer avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.

Maladies néoplasiques

- L'administration sous forme de comprimés est souvent préférée lorsque des doses faibles sont administrées, puisque l'absorption est rapide et qu'on obtient ainsi des concentrations sériques efficaces.
- Comprimés de méthotrexate, USP doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des antinéoplasiques. Les posologies typiques dont on fait état dans la documentation pour le traitement de tumeurs malignes sont indiquées dans les sections ci-dessous.

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'entreprendre le schéma posologique régulier afin de déceler toute sensibilité extrême donnant lieu à des effets indésirables ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La myélodépresseion 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 fatale.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Cancer de la tête et du cou

Le méthotrexate demeure le traitement standard chez les patients atteints de maladies récurrentes ou métastatiques. Il est administré en doses et schémas très variés.

Comme traitement palliatif chez les patients atteints d'une maladie incurable au stade avancé et dont la fonction rénale est acceptable, il convient de commencer par du méthotrexate administré par voie orale à raison de 40 à 50 mg/m² 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.

Choriocarcinome et maladies trophoblastiques similaires

Le méthotrexate est administré par voie orale à raison de 15 à 30 mg/jour pendant 5 jours. De telles cures sont habituellement répétées 3 à 5 fois au besoin, avec des intervalles d'une ou 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 24 heures de l'hormone

gonadotrophine chronique humaine dans les urines (β -HCG) qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 h, habituellement après la 3^e ou 4^e durée et généralement suivi par la 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 par association cyclique comprenant le méthotrexate et un autre produit 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. Dans ces cas pathologiques, des doses de Comprimés de méthotrexate, USP semblables à celles recommandées pour le choriocarcinome sont administrées.

Lymphomes

Dans certains cas de tumeurs de Burkitt, parvenues au stade I et II, le méthotrexate a donné lieu à des rémissions de longue durée. La posologie recommandée est de 10 à 25 mg/jour par voie orale pendant 4 à 8 jours. Pour 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 bénéficier de l'effet thérapeutique d'un traitement d'association comprenant Comprimés de méthotrexate, USP, 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.

Mycose fongioïde (lymphome T cutané)

Le traitement au méthotrexate semble produire des réponses cliniques dans une proportion atteignant 50 % des patients, mais la chimiothérapie n'est pas curative. La posologie consiste habituellement en une dose de 2,5 à 10 mg/jour par voie orale pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. La réaction du patient et la surveillance des paramètres hématologiques servent de guides pour déterminer la dose et l'ajustement du schéma posologique par une diminution de la dose ou l'interruption du traitement.

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, pour amener une rémission, on employait le méthotrexate seul ou associé à des stéroïdes. Plus récemment, la corticothérapie, en association avec d'autres agents anticancéreux ou dans des traitements cycliques d'association comprenant le méthotrexate, a semblé amener une rémission rapide et efficace. Dans le cadre de la chimiothérapie inductrice de la rémission, le méthotrexate administré à raison de 3,3 mg/m² en association avec 60 mg/m² de prednisone, quotidiennement, 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 du produit induit. Lorsque la rémission a eu 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 orale, pour une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m². Si, malgré tout, il y a récurrence, on peut réinduire 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.

Psoriasis

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Hebdomadaire unique, par voie orale : 10 à 25 mg/semaine jusqu'à l'obtention d'une réponse adéquate.
- Dose fractionnée administrée par voie orale : 2,5 à 5 mg, 3 fois à intervalles de 12 heures, toutes les semaines.

Il convient d'ajuster progressivement la dose de chaque schéma jusqu'à l'obtention d'une réaction clinique optimale, mais habituellement, on ne devrait pas dépasser 25 mg/semaine.

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

Polyarthrite rhumatoïde

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Dose unique de 7,5 mg administrée 1 fois/semaine par voie orale
- Doses fractionnées de 2,5 mg, administrées 3 fois par voie orale à intervalles de 12 heures, toutes les semaines.

Dans chaque cas, la posologie doit 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 autres semaines 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 : Il faut user de prudence si l'on emploie Comprimés de méthotrexate, USP chez des patients présentant des lésions hépatiques ou une insuffisance hépatique. Un ajustement posologique pourrait être nécessaire, et des épreuves de la fonction hépatique devront être réalisées régulièrement.

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. Comprimés de méthotrexate, USP est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Tableau 1 – Ajustement de la dose chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale

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

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

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

4.5. Dose oubliée

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

5. SURDOSAGE

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

Des rapports de surdosage par voie orale indiquent une administration accidentelle quotidienne plutôt qu'hebdomadaire. Les symptômes habituellement rapportés comprennent ceux rapportés dans les cas de doses pharmacologiques, particulièrement des réactions hématologiques et gastro-intestinales (par exemple, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie, la pancytopenie, le traitement suppressif de la moelle osseuse, la mucosité, la stomatite, les ulcérations buccales, la nausée, les vomissements, les ulcérations gastro-intestinales et les saignements gastro-intestinaux). Des cas de décès ont été

rapportés à la suite d'un surdosage chronique en cas d'auto-administration du méthotrexate par les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. Dans ces cas, des événements comme une septicémie ou un choc septique, une défaillance rénale, et une anémie aplasique ont également été rapportés.

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

En cas de surdosage massif, l'hydratation et l'alcalinisation urinaire peuvent s'avérer nécessaires 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, intermittente avec un dialyseur à débit élevé, a permis d'éliminer efficacement le méthotrexate.

Des rapports de cas ont été publiés sur l'utilisation d'un traitement au carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse pour accélérer la clairance du méthotrexate dans les cas de surdosage.

Pour obtenir des renseignements à jour sur le traitement d'une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région ou avec Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 10 mg de méthotrexate	Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polysorbate 80 et amidon prégélatiné (Prejel PA5).

Description

Chaque comprimé de méthotrexate, de couleur jaune, en forme de capsule, sécable et gravé 'M10' contient 10 mg de méthotrexate Ph.Eur par comprimé, comme seul ingrédient actif. Ne contient aucun agent de conservation ni colorant.

Comprimés de méthotrexate, USP (10 mg) est offert en bouteille de 100 comprimés.

7. 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.

À cause des possibilités de réactions toxiques graves (qui peuvent être mortelles), Comprimés de méthotrexate, 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 le patient doit être mis sous surveillance constante.

Les effets toxiques peuvent être reliés en fréquence et en gravité à la dose ou à la fréquence de l'administration; ils ont cependant été observés à toutes les doses de médicament. Comme ils peuvent survenir à tout moment au cours du traitement, il est nécessaire de surveiller de près les patients traités par Comprimés de méthotrexate, USP. La plupart des réactions adverses 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 des mesures correctrices. Ces mesures peuvent comprendre au besoin l'emploi de la leucovorine calcique et/ou l'hémodialyse aiguë, intermittente avec un dialyseur à débit élevé ([voir 5 SURDOSAGE](#)). Si le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP est réinstauré, il doit être appliqué avec précaution, on doit bien tenir compte d'un besoin croissant du médicament et rester vigilant face à la possibilité d'une 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 (épanchement pleural et ascites). La demi-vie terminale du médicament dans le plasma s'en trouve prolongée et des signes de toxicité inattendus deviennent manifestes. Chez les patients dont 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 osseuse 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 niveaux élevés ($> 2 \times 10^{-8}$ mol/L [0,02 mcmol]) de méthotrexate. Comme le facteur temporel critique a été défini pour ces organes à 42 heures chez l'homme, il faut tenir compte des conséquences suivantes :

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

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

On doit employer Comprimés de méthotrexate, USP avec beaucoup de circonspection en présence de débilité.

Cancérogenèse 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'homme visant à montrer l'existence d'un risque de néoplasie associé à l'emploi du méthotrexate. Bon nombre d'études chez l'animal ont évalué le pouvoir 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'homme, l'importance de ces observations en clinique demeure incertaine. L'évaluation du pouvoir carcinogène du méthotrexate se complique par l'existence contradictoire d'un risque accru de l'apparition de certaines tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il faut donc évaluer les avantages de Comprimés de méthotrexate, USP et le risque potentiel 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 Comprimés de méthotrexate, USP jusqu'à ce que le patient soit rétabli. 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. On doit employer Comprimés de méthotrexate, USP avec des précautions extrêmes en présence d'un ulcère gastro-duodéal ou d'une rectocolite hémorragique.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des doses élevées de méthotrexate à des patients qui reçoivent un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), car l'utilisation concomitante du méthotrexate (principalement à dose élevée) et d'IPP comme l'oméprazole, l'esoméprazole et le pantoprazole peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydrométhotrexate, et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate (*voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)*).

Système sanguin et lymphatique

Il faut user de prudence si l'on emploie Comprimés de méthotrexate, USP chez des patients dont la fonction de la moelle osseuse est déficiente, qui sont traités en radiothérapie en champs étendus ou qui

l'ont été dans le passé. Le méthotrexate peut provoquer une dépression marquée de la moelle osseuse qui est à l'origine d'anémie, anémie aplasique, pancytopenie, leucopénie, neutropénie et/ou de thrombocytopenie. 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 2 patients, la thrombocytopenie (formule plaquettaire < 100 000/mm³) chez 6 patients et la pancytopenie chez 2 patients.

Dans le cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, on doit abandonner immédiatement le traitement si la numération globulaire baisse de façon importante. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut maintenir le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP seulement si ses avantages potentiels compensent le risque de myéлоdépression sévère. Les patients, dont la granulocytopenie 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 a un pouvoir d'hépatotoxicité aiguë (élévation du taux des transaminases) et chronique (fibrose et cirrhose). De façon aiguë, les élévations d'enzymes hépatiques se produisent fréquemment après l'administration de méthotrexate, et ne représentent généralement pas une raison de modifier le traitement par le méthotrexate. Les élévations d'enzymes hépatiques sont généralement transitoires et asymptomatiques, et aussi ne semblent pas prédictives de troubles hépatiques ultérieurs. Des anomalies persistantes du foie, et/ou une réduction de sérum-albumine peuvent indiquer une toxicité grave du foie. La toxicité chronique peut être fatale; en général, elle a eu lieu après un emploi prolongé (de 2 ans ou plus habituellement) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 g. Une biopsie du foie faite après un traitement prolongé révèle souvent des changements sur le plan histologique, et on a fait mention de fibrose et de cirrhose; ces dernières lésions peuvent ne pas être annoncées par des symptômes ou des résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle du foie chez ceux qui souffrent de psoriasis. On recommande généralement des biopsies périodiques du foie pour les patients qui souffrent de psoriasis et qui suivent un traitement à long terme. Des anomalies persistantes vérifiées dans des tests de fonction du foie pourraient précéder l'apparence de fibrose ou de cirrhose chez ceux qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde. Dans les études menées auprès de patients psoriasiques, l'hépatotoxicité a semblé être en 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 de progression ni le taux de réversibilité des lésions. Des précautions spéciales sont à prendre en présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistante.

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 Comprimés de méthotrexate, 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. Comprimés de méthotrexate, USP n'est pas recommandé chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique ou active.

Chez les patients atteints de psoriasis, on doit effectuer des tests d'exploration fonctionnelle du foie, y compris le dosage sérique de l'albumine et le temps de prothrombine, fréquemment 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 le début du traitement ou peu

après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) à la suite d'une dose totale cumulative de 1,5 gramme; et 3) après chaque dose additionnelle de 1,0 à 1,5 gramme. Une fibrose modérée ou toute forme de cirrhose conduit normalement à l'abandon du traitement; une fibrose bénigne commande une biopsie 6 mois plus tard. Des observations histologiques de changements plus bénins au niveau de la graisse des tissus ou l'apparition d'une inflammation portale mineure sont relativement courantes avant le traitement. Bien que ces changements ne justifient pas habituellement d'éviter ou d'abandonner le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP, il demeure que la précaution est de rigueur pendant son emploi.

L'expérience clinique sur des maladies hépatiques en concomitance avec la polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais on devrait prévoir les mêmes facteurs de risque. Les tests de l'exploration fonctionnelle du foie ne sont pas habituellement des prédicteurs faibles de changements observables en histologie chez cette population de patients.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé au début du traitement au méthotrexate, ainsi que la durée prolongée du traitement ont été déclarés comme des facteurs de risque pour l'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes vérifiées dans des tests de fonction du foie pourraient précéder l'apparence de fibrose ou de cirrhose chez ceux qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde. On recommande habituellement d'obtenir une biopsie du foie au début du traitement (ligne de base) et à intervalles de 4 à 8 semaines chez les patients qui reçoivent Comprimés de méthotrexate, USP pour la polyarthrite rhumatoïde. On devrait obtenir une biopsie du foie avant le début du traitement chez les patients ayant des antécédents de consommation excessive d'alcool, des valeurs de tests de fonction du foie à la ligne de base qui sont anormales de façon persistante ou une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C. Au cours du traitement, on devrait obtenir une biopsie du foie si les anomalies de tests de fonction du foie persistent, ou s'il y a une baisse de sérum albumine inférieure à la plage normale (dans un environnement de polyarthrite rhumatoïde bien contrôlé).

Si les résultats d'une biopsie du foie indiquent de faibles changements (niveaux de Roenigk I, II, et IIIa), Comprimés de méthotrexate, USP pourrait être continué et le patient surveillé selon les recommandations citées plus haut. Comprimés de méthotrexate, USP devrait être interrompu chez les patients qui exhibent des valeurs de tests de fonction du foie qui sont anormales de façon persistante, qui refusent une biopsie du foie, ou dont la biopsie du foie indique des changements modérés à sévères (niveaux de Roenigk IIIb ou IV).

On a effectué une étude combinée auprès de 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont la biopsie du foie a été faite avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1500 mg) et auprès de 714 patients dont la biopsie n'a été faite que pendant le traitement. On a constaté 64 (7 %) cas de fibrose et 1 (0,1 %) cas de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 ont été déclarés bénins. La coloration de la réticuline est plus sensible dans le cas 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.

Système immunitaire

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Généralités

Il faut surveiller attentivement l'état des patients traités par Comprimés de méthotrexate, USP et les informer des signes et des symptômes précoces de toxicité pour pouvoir 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 conditions suivantes sont prédisposés au développement de niveaux élevés ou prolongés de méthotrexate et profitent d'une surveillance automatique des niveaux : par exemple, l'épanchement pleural, l'ascite, une obstruction du tractus gastro-intestinal, un traitement précédent de cisplatine, la déshydratation, l'acidurie et l'activité rénale altérée. La clairance du méthotrexate, peut chez certains patients, être retardée en l'absence de ces caractéristiques. 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 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 leucovorine).

L'évaluation initiale doit comprendre la numération globulaire (hémogramme) qui comprend les formules leucocytaire et plaquettaire, les enzymes hépatiques, les tests de l'exploration fonctionnelle du rein et une radiographie thoracique. Au cours de l'administration de la première dose ou dès qu'on change la dose ou encore pendant les périodes où le risque de concentrations sanguines élevées de méthotrexate est plus élevé (p. ex., déshydratation), des contrôles plus fréquents peuvent également être indiqués.

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

- **Système sanguin et lymphatique** : On recommande d'effectuer des analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Fonction hépatique** : Les biopsies du foie avant le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP ne sont pas indiquées à chaque fois. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant l'instauration du traitement par Comprimés de méthotrexate, USP et répétés tous les 1 à 2 mois pour fins de surveillance. On n'a pas encore établi un 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 une modification du traitement par Comprimés de méthotrexate, 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 dépression de l'albumine sérique peuvent être des indicateurs d'une toxicité hépatique grave et nécessitent une évaluation.
- **Fonction rénale** : La fonction rénale doit être surveillée tous les 1 à 2 mois.

- **Appareil respiratoire** : Les tests de la fonction pulmonaire sont utiles si on soupçonne 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

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

La leucoencéphalopathie chronique se produit également chez les patients souffrant d'ostéosarcome et ayant reçu plusieurs doses de forte concentration de méthotrexate avec la leucovorine de sauvetage même sans irradiation crânienne. Des cas de leucoencéphalopathie ont également été signalés après l'administration de faibles doses de méthotrexate par voie orale (4 à 8 mg/semaine) à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique.

L'interruption de Comprimés de méthotrexate, USP n'entraîne pas toujours un rétablissement complet.

Un syndrome neurologique transitoire aigu a été observé chez des patients traités avec des schémas à fortes doses. Des manifestations de ce trouble neurologique peuvent comprendre des anomalies de comportement, des signes sensori-moteurs focaux, y compris la cécité et des réflexes anormaux transitoires. La cause exacte est inconnue.

On a signalé des cas d'effets indésirables sévères sur le système nerveux, variant 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 en concomitance avec de la cytarabine administrée par voie intraveineuse.

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 POSOLOGIE ET](#)

[ADMINISTRATION, Populations particulières](#)). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, le traitement par le méthotrexate doit être instauré avec des précautions extrêmes et à une dose réduite, car l'insuffisance rénale prolonge la période d'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate peut causer des dommages aux reins qui pourraient mener à une insuffisance rénale aiguë. L'emploi de doses élevées de méthotrexate dans le traitement d'un ostéosarcome peut causer des lésions rénales et provoquer une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est due principalement à la précipitation du méthotrexate et du 7-hydroxy méthotrexate dans les tubules rénaux. Pour assurer l'innocuité de l'administration du médicament, il importe de surveiller de près la fonction rénale, en particulier par 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Santé sexuelle

Le méthotrexate est toxique pour l'embryon, provoque l'avortement et entraîne des anomalies fœtales, chez l'humain. On a également 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 courte période après la cessation du traitement. Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit Comprimés de méthotrexate, 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. La documentation publiée recommande des délais variant entre trois mois et un an. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Comprimés de méthotrexate, 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 pneumonite interstitielle aiguë ou chronique constitue une lésion potentiellement dangereuse qui peut survenir à tout moment pendant le traitement et qui a été signalée à des doses faibles. Elle n'est pas toujours totalement réversible, et on a même rapporté des fatalités. 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 par le méthotrexate peuvent indiquer une lésion potentiellement dangereuse et nécessiter l'interruption du traitement et un examen approfondi. Bien que les signes cliniques chez le patient 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; l'infection (incluant une pneumonie) doit être exclue. Cette lésion peut survenir à toutes les doses.

Des infections opportunistes potentiellement fatales, particulièrement la pneumonie à *P. carinii*, peuvent survenir avec l'administration de méthotrexate. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, on devrait songer à la possibilité d'une pneumonie à *P. carinii*.

On a signalé des cas d'hémorragie alvéolaire durant l'emploi de méthotrexate. Cette manifestation pourrait également être associée à la vasculite 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

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

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

7.1. Populations particulières

7.1.1. Femmes enceintes

Comprimés de méthotrexate, 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.

Comprimés de méthotrexate, 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 pour le fœtus si elle devient enceinte au cours du traitement (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit Comprimés de méthotrexate, USP. Le délai optimal entre l'interruption du traitement par le méthotrexate d'un des deux partenaires et la grossesse n'a pas été clairement établi. La documentation publiée recommande des délais variant entre trois mois et un an. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Comprimés de méthotrexate, USP, tant les hommes que les femmes.

7.1.2. Femmes qui allaitent

Comprimés de méthotrexate, USP est contre-indiqué chez les mères allaitantes en raison de la possibilité de réactions indésirables graves au méthotrexate chez les bébés nourris au sein.

7.1.3. Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients en pédiatrie, sauf pour la chimiothérapie du cancer.

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 sévérité 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 réactions indésirables signalées les plus fréquemment comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, la nausée et la douleur abdominale. D'autres réactions fréquemment signalées comprennent le malaise, la fatigue indue, les frissons et la fièvre, l'étourdissement et l'affaiblissement de la résistance à l'infection. L'ulcération de la muqueuse buccale constitue généralement le premier signe de toxicité.

Tableau 3 – Effets indésirables par organe

Troubles sanguins et lymphatiques :	On a observé des cas de leucopénie, d'anémie, d'anémie aplasique, de thrombocytopénie, de pancytopenie, d'agranulocytose, de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de neutropénie et d'éosinophilie.
Troubles cardiaques :	Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas)
Troubles oculaires :	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire
Troubles gastro-intestinaux :	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausée, vomissement, diarrhée, hématurie, méléna, ulcère et hémorragie gastro-intestinaux, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite
Troubles hépatobiliaires :	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique
Infections :	On a rapporté d'autres infections, dont la nocardiose, l'histoplasmosis, 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, troubles de la parole, 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 sévères, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a également observé des cas de protéinurie.
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires :	Oogenèse ou spermatogénèse déficiente, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie; stérilité, avortement et anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Pneumonie, alvéolite/pneumonite interstitielle souvent associée à une éosinophilie, fibrose pulmonaire, hémorragie alvéolaire, 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 et alvéolite.
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 la polyarthrite rhumatoïde

- Alopécie (fréquent)
- Diarrhée (fréquent)
- Étourdissements (fréquent)

- Enzymes hépatiques élevées (très fréquent)
- Leucopénie (fréquent)
- Nausées/vomissements (très fréquent)
- Pancytopenie (fréquent)
- Éruption cutanée/prurit/dermatite (fréquent)
- Stomatite (fréquent)
- Thrombocytopenie (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 la section [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 4 – Effets indésirables observés après la commercialisation

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Agranulocytose, pancytopenie, 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 gastro-intestinaux	Perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite, nausées, pancréatite
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Pyrexie, frissons, malaise, fatigue, réactions anaphylactiques
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Infections et infestations	Infections (y compris des cas de septicémie mortelle), pneumonie, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite herpétique, herpès disséminé, infection à cytomégalovirus (y compris 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

Chez l'adulte, l'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par la nourriture, surtout par les produits laitiers. 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. 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 ont révélé que le méthotrexate 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.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'emploi de Comprimés de méthotrexate, 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 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone	É	L'administration d'amiodarone à des patients recevant du méthotrexate pour le traitement d'un psoriasis a entraîné l'ulcération de lésions cutanées.	La prudence s'impose et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée.
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.	L'emploi concomitant de Comprimés de méthotrexate, USP doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Cytarabine et autres agents cytotoxiques	É	<p>L'administration de méthotrexate en concomitance avec de la cytarabine par voie intraveineuse peut augmenter le risque d'effets indésirables sévères sur le système nerveux, tels que les céphalées, la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).</p> <p>L'administration concomitante de méthotrexate et d'autres agents cytotoxiques n'a pas fait l'objet d'études; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.</p>	La prudence est de rigueur.
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 myélo-dépression et une diminution des taux de folates à la suite de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.	La prudence est de rigueur.
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (p. ex., sulfamides hypoglycémisants, acide aminobenzoïque, salicylates, phénylbutazone, phénytoïne, sulfamides, certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristinamycine, le probénécide et le	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
chloramphénicol)			
Hépatotoxines	É	On n'a pas évalué à quel point l'administration de méthotrexate et d'un autre agent hépatotoxique pouvait augmenter l'hépatotoxicité du traitement, mais des réactions hépatotoxiques ont été signalées dans de tels cas.	Il faut donc surveiller de près les patients traités à la fois par Comprimés de méthotrexate, USP et un autre agent potentiellement hépatotoxique (p. ex., léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) au cas où le risque d'hépatotoxicité serait accru.
Léflunomide	T	Le méthotrexate en combinaison avec le léflunomide pourrait augmenter le risque de pancytopénie.	
Mercaptopurine	T	Le méthotrexate augmente la concentration plasmique de mercaptopurine.	La combinaison de Comprimés de méthotrexate, USP et de la mercaptopurine peut donc exiger un ajustement de la dose.
Médicaments néphrotoxiques (p. ex., aminosides, amphotéricine B et cyclosporine)	T	Bien qu'aucun document n'appuie cette hypothèse, d'autres médicaments néphrotoxiques pourraient théoriquement accroître la toxicité du méthotrexate en freinant son élimination.	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 myélocytodépression 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 myélodépression 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.	<p>Les AINS ne doivent pas être administrés ni avant ni pendant un traitement par des doses élevées de méthotrexate.</p> <p>Il faut se montrer vigilant lorsqu'on administre des AINS et des salicylates en concomitance avec des doses plus faibles de Comprimés de méthotrexate, USP. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde traitée par Comprimés de méthotrexate, USP, la possibilité d'une augmentation de la toxicité de pair avec l'emploi concomitant d'AINS, incluant des salicylates, n'a pas été explorée à fond. En dépit des interactions potentielles, les études sur l'emploi du méthotrexate par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'emploi concomitant de doses constantes d'AINS, sans inconvénient apparent. Il faut noter cependant que les doses administrées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (7,5 à 15 mg/semaine) sont un peu plus faibles que celles administrées aux patients psoriasiques et que des doses plus élevées pourraient mener à une toxicité.</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antibiotiques administrés par voie orale (p. ex., tétracycline, chloramphénicol et antibiotiques à large spectre non absorbables)	É, T	<p>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 augmente l'absorption du méthotrexate.</p> <p>De rares cas de myélodépression ont été signalés chez des patients recevant du méthotrexate et l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole, et ils sont probablement dus à une réduction de la sécrétion tubuleuse et/ou à une synergie des effets additifs des antifolates. L'usage concomitant de l'antiprotozoaire <i>pyriméthamine</i> peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'une synergie des effets antifolates.</p>	La prudence est de rigueur.
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 le méthotrexate sont administrés en mode simultané.
Pénicillines et sulfamides	É, EC	Les pénicillines et les sulfamides peuvent réduire la clairance rénale du méthotrexate; des toxicités hématologique et gastro-intestinale ont été observées en combinaison avec Méthotrexate injectable, USP.	L'emploi concomitant de méthotrexate et de pénicillines doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Probénécide	T	Le transport par les tubules rénaux est diminué en présence de probénécide.	L'emploi concomitant de Comprimés de méthotrexate, USP doit faire l'objet d'une surveillance étroite.
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	É, EC	Selon des rapports de cas et des résultats publiés d'études pharmacocinétiques menées dans la population, l'utilisation concomitante de certains IPP, comme l'oméprazole, l'ésoméprazole ou le pantoprazole, et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydrométhotrexate, et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Deux de ces rapports de cas ont révélé un retard de l'élimination du méthotrexate après la co-administration de méthotrexate à dose élevée et d'IPP, ce qui n'a pas été le cas lors de la co-administration du méthotrexate avec de la ranitidine. Toutefois, on n'a pas étudié les interactions entre le méthotrexate et la ranitidine de façon formelle.	La prudence s'impose lorsque le méthotrexate à dose élevée est administré en concomitance avec un 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.
Puvathérapie (psoralène et rayons ultraviolets A)	É	On a signalé des cas de cancers de la peau chez des patients atteints de psoriasis ou de mycosis fongoïde (un lymphome T cutané) recevant du méthotrexate et une PUVathérapie.	
Radiothérapie	É	L'administration de méthotrexate en concomitance avec une radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou d'ostéonécrose.	
Théophylline	T	Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline.	Les taux de théophylline devraient être surveillés lorsqu'utilisés de pair avec Comprimés de méthotrexate, USP.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Vitamines	T	<p>Les préparations de vitamines contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent diminuer les réactions 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.</p> <p>Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, ou de psoriasis, l'acide folique ou folinique peut réduire les toxicités du méthotrexate comme les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopecie, et les taux élevés d'enzymes du foie.</p> <p>Les états de carence de folate peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate.</p>	Avant de prendre un supplément de folate, il est conseillé de vérifier les taux de B ₁₂ , particulièrement chez les adultes au-dessus de 50 ans, puisque l'administration de folate peut masquer des symptômes de carence de B ₁₂ .

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

9.5. Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par la nourriture, surtout par les produits laitiers.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7. Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1. Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste du folate.

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

Le méthotrexate exerce son action surtout contre les cellules à multiplication rapide, car ses effets cytotoxiques se font surtout sentir 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 être en mesure de freiner la croissance d'une tumeur maligne sans causer de dommage irréversible aux tissus normaux. Par conséquent, les tissus à prolifération active comme les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules du fœtus, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie sont généralement plus sensibles aux effets inhibiteurs de la DHFR par le méthotrexate.

La cytotoxicité du méthotrexate provient de 3 actions importantes : l'inhibition de la DHFR, l'inhibition de la thymidylate-synthétase et l'altération du transport des folates réduits. L'affinité de la DHFR 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 réduira pas les effets du méthotrexate. Toutefois, si on administre la leucovorine calcique, un dérivé de l'acide tétrahydrofolique, peu après l'agent antinéoplasique, elle peut inhiber les effets du méthotrexate. Des doses élevées de méthotrexate, suivies du recours à la leucovorine calcique, font partie du traitement des patients présentant un ostéosarcome non métastatique.

Le méthotrexate déploie 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 connus, bien qu'on ait suggéré des mécanismes comprenant des effets immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires.

Dans le cas du psoriasis, la vitesse de production de cellules épithéliales dans les tissus cutanés est beaucoup plus élevée à celle trouvée dans la peau normale. Cette différence dans la vitesse de prolifération constitue la base de l'emploi du méthotrexate pour ralentir le processus chez les psoriatiques.

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

Administré par voie orale, le méthotrexate est absorbé rapidement par la plupart des patients et il atteint des concentrations sériques maximales en 1 à 2 heures chez les adultes et en 0,67 à 4 heures chez les enfants.

L'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. Administré à des doses de 30 mg/m² ou moins, le méthotrexate est généralement bien absorbé et sa biodisponibilité moyenne est de 60 %. L'absorption de doses supérieures à 80 mg/m² est beaucoup moindre, probablement à cause d'un effet de saturation.

Chez l'enfant atteint de leucémie, l'absorption du médicament administré par voie orale présente de grandes variations (de 23 à 95 %). On a signalé que le pic le plus élevé était de 20 fois supérieur au pic le plus faible (C_{\max} : 0,11 à 2,3 mcmol après une dose de 20 mg/m²). On a noté également une grande variabilité d'un sujet à l'autre sur le plan du laps de temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{\max} : 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m²) et de la fraction de la dose absorbée. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m² est nettement moindre que celle des doses plus faibles. Habituellement, le méthotrexate est complètement absorbé, s'il est administré par une voie parentérale. Après une injection intramusculaire, les concentrations maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes.

En général, le méthotrexate est complètement absorbé à la suite de l'administration parentérale et, après l'injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales surviennent dans un délai de 30 à 60 minutes.

Distribution

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, et les concentrations les plus élevées sont observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. 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 (40 à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne en quantité thérapeutique lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale.

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 (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 mcmol, 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 ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne en quantité thérapeutique lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale. 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, le méthotrexate subit une métabolisation hépatique et intracellulaire vers des formes polyglutamées qui peuvent être reconverties en méthotrexate par des hydrolases.

Ces polyglutamées agissent comme des agents inhibiteurs de dihydrofolate réductase et de synthèses thymidyliques. De faibles quantités de méthotrexate polyglutéamé peuvent demeurer dans les tissus pour de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de la drogue de ces métabolites actifs varient avec les cellules, les tissus, et les tumeurs. Une faible quantité de métabolisation à hydroxyméthotrexate-7 pourrait se produire aux doses généralement prescrites. La solubilité aqueuse de hydroxyméthotrexate-7 est de 3 à 5 fois plus basse que le composé d'origine. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale à la suite d'une administration par voie buccale.

Élimination

L'excrétion rénale est la route 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 soutenues du médicament et une certaine rétention du méthotrexate après chaque période de 24 heures, ce qui peut se traduire par une accumulation du médicament dans les tissus. Les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité de médicament pendant longtemps, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Il y a rétention du méthotrexate en présence d'insuffisance rénale et le médicament peut s'accumuler rapidement dans le sérum et dans les cellules de tissus. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne en quantité thérapeutique lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale.

De 80 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 leucovorine.

Demi-vie

La demi-vie terminale enregistrée pour le méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures dans le cas des patients traités au méthotrexate pour un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde, ou encore recevant une faible dose comme antinéoplasique (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 l'enfant atteint de leucémie, l'absorption du méthotrexate administré par voie orale semble également dépendre de la dose et a montré de grandes variations (de 23 à 95 %). On a signalé que le pic le plus élevé atteignait 20 fois le pic le plus faible (C_{max} : de 0,11 à 2,3 μmol après une dose de 20 mg/m²). On a aussi noté une grande variabilité interindividuelle du temps mis pour atteindre la concentration maximale (T_{max} : de 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m²) et dans la fraction de la dose absorbée. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m² est nettement moindre que celle des doses inférieures.

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 maternel humain et est contre-indiqué durant l'allaitement. L'indice de concentration dans le lait maternel par rapport à la concentration sérique de méthotrexate le plus élevé jamais obtenu a été 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 sécuritaire, hors de la portée et de la vue des enfants.

Entreposer Comprimés de méthotrexate, USP (10 mg) à une température se situant entre 15 °C et 25 °C. Conserver le récipient dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

12. PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Généralités : Les individus qui sont en contact avec des drogues anticancéreuses ou qui travaillent dans des zones où ces drogues sont utilisées peuvent être exposés à ces agents dans l'air ou par contact direct avec des objets contaminés.

Directives spéciales pour la manipulation et l'élimination sans danger du produit : De bonnes pratiques médicales minimiseront l'exposition des personnes appelées à manipuler fréquemment le médicament :

Manipulation

- Le méthotrexate n'a pas de propriétés vésicantes et ne manifeste pas de toxicité aiguë au contact direct avec la peau ou les 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.
- Le personnel qui prépare et manipule régulièrement des antinéoplasiques doit subir un test sanguin tous les 6 mois.

Élimination

- Éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules aéroportées en portant des gants en PVC ainsi qu'un sarrau et un masque jetables.
- Comprimés : Placer le flacon et les comprimés dans un sac de plastique scellé portant la mention « déchet dangereux ». Incinérer à 1000 °C ou plus.

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

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

Nettoyage

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

Renversement/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; sceller le sac et l'insérer dans un autre sac portant la mention « déchet dangereux ». Éliminer ces déchets par incinération ou une autre méthode approuvée pour les matières dangereuses. Le personnel affecté au nettoyage doit se laver au savon et à l'eau après l'opération.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

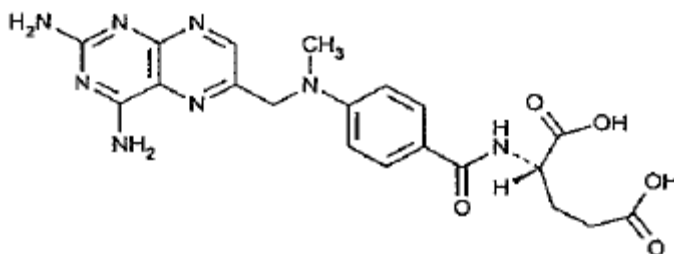
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : méthotrexate

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{22}N_8O_5Na_2$ (454,45 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre cristalline jaune à orangé. Ne contient pas plus de 12 % d'eau.

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

14.1. Études cliniques par indication

Tableau 6 – Résumé des données démographiques issues d'études cliniques menées sur des indications particulières

Étude n°	Plan expérimental	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe
	Étude multicentrique, contrôlée, à double insu	Voie orale, 18 semaines	n = 189	N/D	N/D

Cent quatre-vingt-neuf patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été admis à une étude prospective, multicentrique, contrôlée, à double insu, comparant le méthotrexate à un placebo (Williams et coll., 1985).

Cent dix patients ont mené à terme le traitement de 18 semaines. Presque tous ces patients prenaient en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens, et certains prenaient également de faibles doses de corticostéroïdes.

Les patients ont reçu ou bien des comprimés de méthotrexate à 2,5 mg ou bien des comprimés placebo identiques. Initialement, les patients prenaient 1 comprimé, trois fois par semaine, posologie qu'on pouvait doubler au bout de six semaines, si l'on pensait que c'était dans l'intérêt du patient.

Bien qu'on n'ait pas noté de rémission, l'état des patients pouvant tolérer de faibles doses fractionnées de méthotrexate s'est significativement amélioré par rapport à celui des patients recevant le placebo, pour toutes les variables cliniques mesurées, notamment la sensibilité/douleur articulaire, le nombre d'articulations tuméfiées, l'évolution des nodules rhumatoïdes et l'évaluation de l'activité de la maladie, selon le patient et le médecin.

Résultats de l'étude

Tableau 7 – Nombre de patients (%) ayant bénéficié d'une rémission ou d'améliorations notables

Variable	Placebo	Méthotrexate
Rémission/amélioration	0	0
Douleur/sensibilité*	10 (11 %)	30 (32 %)
Tuméfaction*	4 (4 %)	20 (21 %)
Évaluation du patient *	7 (7 %)	10 (11 %)
Évaluation du médecin **	3 (3 %)	9 (10 %)

* N = 94 méthotrexate, 89 placebo

** N = 95 méthotrexate, 94 placebo

14.2. Études comparatives sur la biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité menée chez des patients atteints de cancer ayant comparé les comprimés de méthotrexate à 2,5 mg de Pfizer à ceux de Wyeth a révélé que les deux produits étaient bioéquivalents, d'après l'aire moyenne sous la courbe (ASC) des taux sanguins en fonction du temps, le temps nécessaire pour parvenir à la concentration maximale (T_{max}) et la valeur maximale de la concentration plasmatique (C_{max}) (**tableau 8**).

Tableau 8 – RÉSUMÉ DES DONNÉES DES ÉTUDES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Méthotrexate (1 x 2,5 mg) Valeurs moyennes

Paramètre	Test¹	Référence²
ASC _T (ng•h/mL)	530,2	539,8
C _{max} (ng/mL)	156,6	179,7
T _{max} (h)	0,75	0,94

¹ Comprimés de méthotrexate de Pfizer à 2,5 mg (méthotrexate), Pfizer Canada SRI

² Comprimés de méthotrexate de Wyeth à 2,5 mg (méthotrexate), Wyeth (propriété maintenant détenue par Pharmascience Inc.)

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 (DL_{50}) 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 hématolymphopoïétique et le tube digestif.

Chez le rat, les signes de toxicité aiguë (DL_{50}) sont apparus 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 hématolymphopoïétique, le tube digestif,

les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate administré de façon prolongée a augmenté avec l'âge.

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

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'alopecie 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 AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de ^{Pr}pms-Methotrexate (Méthotrexate, comprimés USP). Pharmascience Inc. Date de révision : 8 janvier 2025. Numéro de contrôle de la présentation : 285869.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr Comprimés de méthotrexate, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Comprimés de méthotrexate, 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 **Comprimés de méthotrexate, USP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Comprimés de méthotrexate, USP doit être prescrit par un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration du méthotrexate.
- Comprimés de méthotrexate, USP peut causer des effets secondaires graves pouvant entraîner la mort.

Grossesse :

- Comprimés de méthotrexate, USP peut causer des malformations congénitales ou la mort d'un enfant à naître quand il est administré à une femme enceinte.
- Pour les patientes aptes à tomber enceintes :
 - Un test de grossesse doit être effectué avant le début du traitement par Comprimés de méthotrexate, USP pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.
 - Si vous êtes atteinte de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et que vous êtes enceinte, ne prenez pas Comprimés de méthotrexate, USP.
 - Si vous êtes atteinte de cancer et que vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si les bienfaits du traitement sont plus grands que les risques pour votre bébé avant de prendre Comprimés de méthotrexate, USP.
 - Vous devez éviter de tomber enceinte durant le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP et pendant au moins 3 mois à 12 mois après la fin du traitement.
 - Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si vous pensez être tombée enceinte pendant le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP.
- Hommes traités :
 - Vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant votre traitement par Comprimés de méthotrexate, USP ni pendant les 3 à 12 mois suivant la fin du traitement.
 - Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si vous pensez que votre partenaire est tombée enceinte pendant votre traitement par Comprimés de méthotrexate, USP.

Pourquoi utilise-t-on Comprimés de méthotrexate, USP?

Comprimés de méthotrexate, USP est utilisé pour traiter certains types de cancer, le psoriasis sévère, le rhumatisme psoriasique et la polyarthrite rhumatoïde sévère.

Comment Comprimés de méthotrexate, USP agit-il?

Comprimés de méthotrexate, USP fonctionne en bloquant une enzyme nécessaire pour la survie des cellules du corps. Ceci entrave la croissance de certaines cellules, comme les cellules de la peau dans le psoriasis, qui grossissent rapidement. Dans la polyarthrite rhumatoïde, Comprimés de méthotrexate, USP agit sur les cellules inflammatoires qui causent l'enflure des articulations. L'administration de Comprimés de méthotrexate, USP permet de maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais ne les guérit pas. Dans le cancer, Comprimés de méthotrexate, USP fonctionne en bloquant un processus d'enzymes dans les cellules cancéreuses afin qu'elles ne grandissent pas. Certaines cellules normales du corps peuvent également être affectées.

Quels sont les ingrédients de Comprimés de méthotrexate, USP?

Ingrédient médicinal : méthotrexate

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polysorbate 80, cellulose microcristalline et amidon pré-gélatiné (Prejel PA5)

Comprimés de méthotrexate, USP se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés : 10 mg

N'utilisez pas Comprimés de méthotrexate, USP dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au méthotrexate ou à l'un des ingrédients non médicinaux de Comprimés de méthotrexate, USP, y compris au lactose, ou à l'un des composants de son contenant;
- si vous êtes atteint d'un trouble rénal sévère ou si vous êtes sous dialyse;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir et que vous êtes atteinte de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. Si vous êtes atteinte de cancer et que vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, discutez avec votre professionnel de la santé pour savoir si les bienfaits du traitement sont plus grands que les risques pour votre bébé;
- si vous allaitez;
- si vous avez du psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, et l'un des problèmes suivants :
 - alcoolisme (consommation excessive d'alcool),
 - maladie chronique du foie,
 - problèmes du système immunitaire,
 - trouble du sang ou de la moelle osseuse.
- 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 prendre Comprimés de méthotrexate, 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 :

- Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par Comprimés de méthotrexate, USP et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament.

- vous avez un ulcère gastro-duodéal ou que vous êtes atteint de colite ulcéreuse;
- vous avez des problèmes de moelle osseuse;
- vous avez des problèmes de rein légers ou modérés;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C, des changements de la quantité de graisses dans le foie ou une inflammation du foie;
- vous avez une infection;
- vous avez déjà subi une radiothérapie de la tête ou de la colonne vertébrale;
- vous buvez de l'alcool;
- vous prenez des médicaments appelés *anti-inflammatoires non stéroïdiens* ou des médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à la sécrétion d'acide appelés *inhibiteurs de la pompe à protons* (l'oméprazole, l'ésooméprazole ou le pantoprazole);
- vous recevez ou avez reçu une radiothérapie;
- vous vous sentez faible;
- vous avez plus de 65 ans. Les effets secondaires et les erreurs de traitement peuvent être plus fréquentes chez ces patients.

Autres mises en garde

- **Problèmes de foie** : Le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP peut causer des problèmes de foie, qui pourraient s'avérer mortels. Si vous êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde et buvez régulièrement beaucoup d'alcool ou que vous êtes atteint de psoriasis, votre professionnel de la santé pourrait prélever un échantillon de votre foie par biopsie avant que vous commenciez le traitement. Il pourrait prélever des échantillons de votre foie régulièrement pour voir si le médicament perturbe votre foie.
- Ne consommez pas d'alcool.
- **Vaccination** : Consultez votre médecin si vous avez besoin d'un vaccin. Les vaccins vivants peuvent causer des infections sévères. Évitez les vaccins vivants et tout contact avec une personne ayant reçu un vaccin vivant, car votre capacité de lutter contre une infection est amoindrie pendant le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP.
- **Sensibilité à la lumière** : Comprimés de méthotrexate, USP augmente la sensibilité à la lumière du soleil. Évitez l'exposition au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire pendant votre traitement.
- **Hémorragie alvéolaire** : Le méthotrexate 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. Cet effet secondaire survient chez des patients qui ont d'autres problèmes de santé, tels que des affections rhumatismales (douleurs dans les articulations) ou la vasculite (enflure d'une artère ou d'une veine).
- **Fertilité** :
 - **Femmes** : Comprimés de méthotrexate, USP peut causer des règles anormales et d'autres problèmes de saignements vaginaux pendant une courte période durant le traitement et après celui-ci. Il peut également causer des problèmes à vos ovules. Il se peut que vous ayez des difficultés à tomber enceinte en raison de ces problèmes.
 - **Hommes** : Comprimés de méthotrexate, USP peut abaisser le nombre de spermatozoïdes dans le sperme pendant une courte période durant le traitement et après celui-ci. Cela pourrait compromettre votre capacité à concevoir un enfant.

Si les effets possibles du traitement sur votre fertilité vous préoccupent, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre Comprimés de méthotrexate, USP.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : Comprimés de méthotrexate, 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.
- **Surveillance** : Votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang ou une radiographie du thorax avant votre traitement par Comprimés de méthotrexate, USP. Les analyses de sang seront effectuées environ une fois par mois. Au début du traitement ou si votre dose de Comprimés de méthotrexate, USP change, votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer ces tests plus souvent. Ces tests mesurent le nombre de cellules dans votre sang et permettent de vérifier le fonctionnement de vos reins et de votre foie. Vous devrez peut-être aussi passer d'autres tests pour vérifier si vos poumons fonctionnent bien.

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 ci-dessous pourraient interagir avec Comprimés de méthotrexate, 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) ou la phénylbutazone,
- 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,
- les médicaments utilisés pour traiter l'acné appelés *réтиноïdes*,
- un médicament utilisé pour diminuer la réponse immunitaire appelé *cyclosporine*,
- un médicament pour traiter les crises convulsives appelé *phénytoïne*,
- un médicament utilisé pour traiter la goutte appelé *probénécide*,
- les médicaments utilisés pour traiter les infections causées par les bactéries et les champignons, tels que l'amphotéricine B, les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, la polymyxine B, la kanamycine, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinamycine et le chloramphénicol,
- un médicament utilisé pour traiter l'asthme appelé *théophylline*,
- l'acide folique (une vitamine) ou les préparations vitaminiques qui en contiennent,
- les interventions et médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme la chimiothérapie, 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,
- un médicament antiparasitaire appelé *pyriméthamine*,
- un médicament utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers appelé *amiodarone*,
- des médicaments utilisés pour traiter le diabète appelés *sulfamides hypoglycémiants*, l'acide aminobenzoïque, les sulfonamides,
- les globules rouges concentrés, utilisés pour les transfusions de sang,

- la PUVAthérapie, utilisée pour traiter des maladies de peau,
- le triamterène, un diurétique, c'est-à-dire un médicament qui aide à uriner.

Les aliments, notamment le lait, réduisent l'absorption de Comprimés de méthotrexate, USP.

Comment Comprimés de méthotrexate, USP s'administre-t-il?

- Prenez toujours Comprimés de méthotrexate, USP exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de lui.
- Avalez le comprimé entier.
- Votre professionnel de la santé vous dira à quelle fréquence vous devez prendre Comprimés de méthotrexate, USP. La fréquence à laquelle vous devez prendre le médicament dépend de la raison pour laquelle il vous a été prescrit.
- **Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou du psoriasis :** Prenez Comprimés de méthotrexate, USP **une fois par semaine**. Le méthotrexate n'est jamais pris tous les jours. Dans certains cas toutefois, votre professionnel de la santé peut vous demander de prendre 3 doses de Comprimés de méthotrexate, USP à 12 heures d'intervalle.
- **Pour le traitement du cancer :** La fréquence à laquelle vous devez prendre Comprimés de méthotrexate, USP dépend du type de cancer que vous avez.
- Ne prenez pas plus ou moins de Comprimés de méthotrexate, USP, et ne le prenez pas plus souvent que votre médecin vous l'a prescrit.
- La quantité exacte de médicament dont vous avez besoin a été soigneusement déterminée. En prendre trop peut augmenter le risque d'effets secondaires et pourrait entraîner une hospitalisation ou la mort, tandis qu'en prendre trop peu pourrait ne pas améliorer votre état.
- Si vous prenez Comprimés de méthotrexate, USP une fois par semaine, choisissez le jour de la semaine où vous aurez le plus de chances de vous souvenir de prendre le médicament et prenez votre dose 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.
- Comprimés de méthotrexate, USP est souvent administré conjointement avec d'autres médicaments. Si vous prenez une combinaison de médicaments, assurez-vous de prendre chacun d'entre eux au bon moment et ne les mélangez pas. Demandez à votre professionnel de la santé de vous aider à planifier la prise de vos médicaments aux bons moments.
- Pendant que vous utilisez Comprimés de méthotrexate, USP, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de boire davantage de liquides afin de vous faire uriner plus souvent. Cela aidera le médicament à être éliminé du corps, à prévenir les troubles rénaux et à maintenir le bon fonctionnement de vos reins.
- Portez des gants lorsque vous manipulez Comprimés de méthotrexate, USP.

Dose habituelle

La dose de Comprimés de méthotrexate, USP sera différente pour chaque patient. La dose que vous recevrez dépendra :

- de la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit,
- de votre poids et de votre taille,
- de la nécessité, ou non, de prendre d'autres médicaments en même temps.

Votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose si vous avez des effets secondaires, y compris des problèmes de foie ou de reins.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Comprimés de méthotrexate, USP, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Apportez toujours la bouteille de médicament étiquetée avec vous, même si elle est vide.

Dose omise

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

Si vous vomissez peu après avoir pris une dose de Comprimés de méthotrexate, USP, consultez votre professionnel de la santé. Il vous dira si c'est nécessaire de prendre cette dose de nouveau ou d'attendre le moment de la prochaine dose prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Comprimés de méthotrexate, USP?

Lorsque vous prenez Comprimés de méthotrexate, 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.

En même temps que leur effet voulu, les médicaments comme Comprimés de méthotrexate, USP peuvent causer des effets indésirables. À cause de la façon dont ces médicaments agissent sur le corps, il y a aussi une chance qu'ils causent d'autres effets indésirables qui ne se produisent que des mois ou des années après que le médicament est utilisé. Ces effets retardés peuvent inclure certains types de cancer, comme la leucémie. Discutez de ces effets possibles avec votre professionnel de la santé.

- Maux d'estomac, douleurs d'estomac, vomissements, nausée, perte d'appétit, étourdissements, frissons et fièvre, diarrhée, ou stomatite aphteuse sur les lèvres ou dans la bouche
- Une diminution des globules blancs. Ceci peut réduire votre résistance aux infections et augmenter vos risques de stomatite aphteuse, de septicémie, ou d'inflammation des vaisseaux sanguins
- Fatigue
- Maux de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, bourdonnement dans les oreilles, yeux sensibles, érythème de la peau, sensibilité accrue aux rayons de soleil, perte de poids inexplicée
- Troubles de vision, cécité à court terme
- Somnolence, faiblesses
- Voix enrouée
- Points rouges minuscules sur la peau
- Peau rougeâtre ou blanchâtre, acné, furoncles
- Impotence ou perte d'appétit sexuel
- Diabète, amaigrissement des os, muscles et articulations douloureuses

- Faible tension artérielle
- Ulcères gastro-intestinaux

Comprimés de méthotrexate, 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.

Comprimés de méthotrexate, USP peut fausser les résultats de certaines analyses. Par conséquent, votre professionnel de la santé déterminera quand se feront ces examens – qui comprennent des analyses de sang et d’urine destinées à vérifier le fonctionnement de vos reins – et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Nausées et vomissements		✓	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux : diarrhée, déshydratation, douleur abdominale, sensibilité, frissons, fièvre, soif extrême, ulcères dans la bouche, inflammation de la bouche, colite (inflammation du côlon), difficulté à uriner ou à aller à la selle			✓
Infections : mal de gorge, fièvre, frissons ou inflammation des glandes		✓	
Inflammation des poumons et dommage aux poumons : toux sèche (sans production de mucus) persistante, essoufflement et fièvre		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<p>Dépression médullaire (diminution du nombre de cellules sanguines), notamment :</p> <p>Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse</p> <p>Leucopénie (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleurs, courbatures et symptômes rappelant ceux de la grippe</p> <p>Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : bleus et tendance à saigner plus longtemps en cas de blessure, fatigue, faiblesse</p>		<p>✓</p> <p>✓</p>	<p>✓</p>
PEU FRÉQUENT			
Problèmes aux poumons : douleur à la poitrine, toux, essoufflement, fièvre			✓
Maux de tête intenses			✓
RARE			
Réaction allergique sévère : rougeurs de la peau, démangeaisons, serrement à la poitrine, sifflement, étourdissements, urticaire, faiblesses, battements de cœur rapides, essoufflement, et/ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue			✓
Infection des voies urinaires : douleur ou difficulté à uriner, douleur au bas du dos ou sur le côté, sang dans l'urine ou les selles, urine foncée		✓	
Problèmes de foie : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse), nausées, fatigue, perte d'appétit, fièvre, rougeurs de la peau, douleur ou inflammation aux articulations, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, selles pâles, urine foncée			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Insuffisance rénale/lésions aux reins (incapacité des reins à fonctionner normalement) : enflure des mains, des chevilles ou des pieds, nausées, vomissements, sang dans l'urine, variation de la fréquence ou du volume des mictions, difficulté à uriner ou passage douloureux de l'urine, douleur au bas du dos ou sur le côté, urine foncée			✓
Convulsions : crises convulsives, spasmes, tremblements ou attaques			✓
Lymphome (cancer des ganglions lymphatiques) : enflure sans douleur des ganglions lymphatiques, enflure des amygdales, fièvre, frissons, sueurs nocturnes, fatigue, démangeaisons, perte de poids inexplicée, perte d'appétit, toux/difficultés respiratoires persistantes ou incapacité à respirer et maux de tête		✓	
Domage au cœur : rythme cardiaque rapide, palpitations, douleur à la poitrine, difficulté à respirer, évanouissements			✓
Saignements digestifs : vomissements teintés de sang, selles noires goudronneuses			✓
INCONNU			
Problèmes liés au système nerveux central : changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire			✓
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			✓
Hémorragie alvéolaire : crachats de sang d'apparition subite			✓

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

- Entreposez Comprimés de méthotrexate, USP entre 15 °C et 25 °C. Conservez le récipient dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.
- Ne conservez pas vos médicaments s'ils sont périmés ou si vous n'en avez plus besoin.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Comprimés de méthotrexate, 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 (www.pfizer.ca/fr), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI, Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 9 septembre 2025