

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr pms-METHOTREXATE Tablets**

Comprimés de méthotrexate

10 mg de méthotrexate, pour la voie orale

Norme maison

Antimétabolite

Pharmascience Inc.  
6111 Royalmount Ave., Suite 100  
Montréal, Canada  
H4P 2T4

Date d'approbation :  
2025-10-14

Numéro de contrôle de la présentation : 293311

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Non applicable

### Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>Table des matières .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1.1 INDICATIONS.....</b>   | <b>4</b>  |
| 1.1    Enfants .....  | 4         |
| 1.2    Personnes âgées.....   | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>  | <b>5</b>  |
| 4.1    Considérations posologiques.....   | 5         |
| 4.2    Posologie recommandée et ajustement posologique.....   | 6         |
| 4.5. Dose oubliée.....  | 9         |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>  | <b>10</b> |
| 7.1    Populations particulières.....   | 17        |
| 7.1.1 Femmes enceintes.....   | 17        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent.....   | 18        |
| 7.1.3 Enfants .....   | 18        |
| 7.1.4 Personnes âgées.....  | 18        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>  | <b>18</b> |
| 8.1    Aperçu des effets indésirables .....   | 18        |
| 8.4    Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données<br>biochimiques et autres données quantitatives ..... | 20        |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 8.5  | Effets indésirables observés après la commercialisation ..... | 20        |
| <b>9</b>   | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>                     | <b>21</b> |
| 9.1  | Interactions médicamenteuses graves.....                      | 21        |
| 9.2  | Aperçu des interactions médicamenteuses .....                 | 22        |
| 9.3  | Interactions médicament-comportement.....                     | 22        |
| 9.4  | Interactions médicament-médicament.....                       | 22        |
| 9.5  | Interactions médicament-aliment.....                          | 28        |
| 9.6  | Interactions médicament-plante médicinale .....               | 28        |
| 9.7  | Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....          | 28        |
| <b>10</b>  | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>                           | <b>29</b> |
| 10.1   | Mode d'action .....   | 29        |
| 10.2   | Pharmacodynamie .....   | 29        |
| 10.3   | Pharmacocinétique .....                                       | 30        |
| <b>11</b>  | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>          | <b>33</b> |
| <b>12</b>  | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>        | <b>33</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b> |   | <b>34</b> |
| <b>13</b>  | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>                   | <b>34</b> |
| <b>14</b>  | <b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>                                 | <b>35</b> |
| 14.1   | Études cliniques par indication.....                          | 35        |
| 14.2   | Études comparatives sur la biodisponibilité .....             | 36        |
| <b>15</b>  | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>                                    | <b>36</b> |
| <b>16</b>  | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>                         | <b>37</b> |
| <b>17</b>  | <b>MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>            | <b>38</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>     |   | <b>39</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1.1 INDICATIONS

pms-METHOTREXATE Tablets 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.

pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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, pms-METHOTREXATE Tablets 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

pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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.
- pms-METHOTREXATE Tablets 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 myélodépression atteint habituellement un point culminant en 7 à 10 jours.
- Le médecin et le pharmacien doivent insister auprès du patient sur le fait que la dose recommandée est hebdomadaire dans les cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis et que, si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité 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/m<sup>2</sup> 1 fois/semaine ou de 15 à 20 mg/m<sup>2</sup> 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 ( $\beta$ -HCG) qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 h, habituellement après la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> 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  $\beta$ -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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-

METHOTREXATE Tablets 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 fongicoïde (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/m<sup>2</sup> en association avec 60 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. Si, malgré tout, il y a récive, 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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. pms-METHOTREXATE Tablets 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<br>(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/<br>teneur/composition | Ingrédients non médicinaux   |
|-----------------------|---|--|
| Orale                 | Comprimés : 10 mg de méthotrexate           | Cellulose microcristalline, hypromellose, lactose monohydraté supertab, macrogol\PEG, stéarate de magnésium. |

### Description

Chaque comprimé sécable jaune, enrobé, en forme de capsule, portant l'inscription « M » au-dessus de « 10 », est divisé par une entaille d'un côté et rien de l'autre.

pms-METHOTREXATE Tablets 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), pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets. 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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  $2 \times 10^{-8}$  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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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/mm<sup>3</sup>) a été observée chez 2 patients, la thrombocytopenie (formule plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup>) 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 pms-METHOTREXATE Tablets seulement si ses avantages potentiels compensent le risque de myélodépression 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 hépatiques, biliaires et pancréatiques**

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 pms-METHOTREXATE Tablets, 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. pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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), pms-METHOTREXATE Tablets pourrait être continué et le patient surveillé selon les recommandations citées plus haut. pms-METHOTREXATE Tablets 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**

Pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets ne sont pas indiquées à chaque fois. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant l'instauration du traitement par pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets. 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 craniospinale. 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/m<sup>2</sup>). 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets. 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 variants 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 pms-METHOTREXATE Tablets, 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**

pms-METHOTREXATE Tablets 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.

pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets. 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 variants 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 pms-METHOTREXATE Tablets, tant les hommes que les femmes.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

pms-METHOTREXATE Tablets 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 détecter 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 induite, 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 pancytopénie, d'agranulocytose, de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de neutropénie et d'éosinophilie. |
| Troubles cardiaques :               | Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas)  |
| Troubles oculaires :                | Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire  |
| Troubles gastro-intestinaux :       | Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausée, 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'histoplasmosse, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection à cytomégalo virus, 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)
- Pancytopénie (fréquent)
- Éruption cutanée/prurit/dermatite (fréquent)
- Stomatite (fréquent)
- Thrombocytopénie (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, pancytopénie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie et troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), éosinophilie, anémie mégalo-blastique, 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   |
| 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets doit faire l'objet d'une surveillance étroite. |

|   |   |  |                             |
|---|---|--|-----------------------------|
| 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 (<a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux</a>).</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 myélodépression et une diminution des taux de folates à la suite de l'administration concomitante de triamtèrene et de méthotrexate.  | La prudence est de rigueur. |
| <p>dicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (p. ex., sulfamides hypoglycémiant, acide aminobenzoïque, salicylates, phénylbutazone, phénytoïne, sulfamides, certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristinamycine, le probénécide et le chloramphénicol)</p> | T | Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et sa toxicité risque de s'accroître en raison de son déplacement par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques.  | La prudence est de rigueur. |

| Dénomination commune   | Source des données | Effet  | Commentaire clinique  |
|--|--------------------|--|---|
| Hépatotoxines  | 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets 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 myélocytose sévère et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (à la suite de l'administration intrathécale du méthotrexate) et une néphrite ( <a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale</a> ). | 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 pms-METHOTREXATE Tablets. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde traitée par pms-METHOTREXATE Tablets 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 myéлоdépression ont été signalés chez des patients recevant du méthotrexate et l'association triméthoprimе/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  |
|---|--------------------|--|---|
| Probenécide                                       | T                  | Le transport par les tubules rénaux est diminué en présence de probénécide.  | L'emploi concomitant de pms-METHOTREXATE Tablets 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 pms-METHOTREXATE Tablets.   |

| 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 <sub>12</sub> , particulièrement chez les adultes au-dessus de 50 ans, puisque l'administration de folate peut masquer des symptômes de carence de B <sub>12</sub> . |

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 caldique, 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 psoriasiques.

### 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/m<sup>2</sup> ou moins, le méthotrexate est généralement bien absorbé et sa biodisponibilité moyenne est de 60 %. L'absorption de doses supérieures à 80 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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 polyglutamé 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/m<sup>2</sup>). 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  $\mu\text{mol}$  après une dose de 20 mg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>) et dans la fraction de la dose absorbée. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>), 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**

Entreposer entre 15 °C et 30 °C. Conserver les comprimés dans l'emballage pour le protéger de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **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 pms-METHOTREXATE Tablets 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

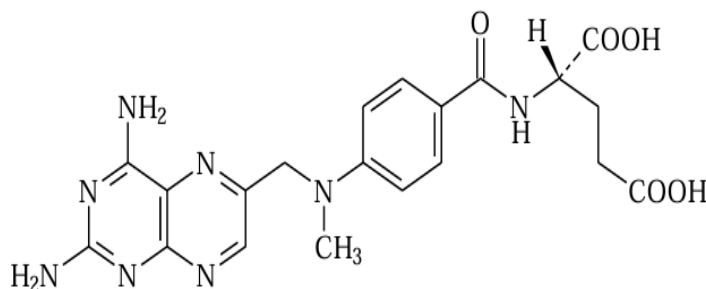
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : méthotrexate  
Nom chimique : (2S)-2-[[4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]methylamino]benzoyl]amino]pentaned- ioic acid; L-Glutamic acid, N-[4-[-(2,4-diamino-6-pteridiny]methyl)-methylamino]benzoyl]- L-(+)-N-[p-[(2,4-Diamino-6-pteridiny]methyl)methylamino]-benzoyl]glutamic acid.

Formule moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 454,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Une poudre cristalline jaune ou orange, hygroscopique.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène. Il se dissout dans des solutions diluées d'acides minéraux et dans des solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.  
Solubilité dans H<sub>2</sub>O : 2600 mg/L

Point de fusion : Environ 195°C

## 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 comparative de biodisponibilité de type croisé, en double aveugle, randomisée, bidirectionnelle, à dose unique (1 x 10 mg) de comprimé de pms-METHOTREXATE Tablets (Pharmascience Inc.) a été évalué par rapport à COMPRIMÉS DE MÉTHOTREXATE, USP, (Pfizer Canada ULC) chez 28 sujets adultes en bonne santé, hommes et/ou femmes chirurgicalement stériles sous des conditions de jeûne. Les données de biodisponibilité comparative de 26 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Méthotrexate<br>(1 x 10 mg)<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV %) |                            |                            |  |                                   |
|---|----------------------------|----------------------------|--|-----------------------------------|
| Paramètre   | Test <sup>1</sup>          | Référence <sup>2</sup>     | % Rapport de<br>Moyenne<br>géométrique | 90%<br>Intervalle de<br>confiance |
| ASC <sub>T</sub><br>(ng·h/ml)   | 1118,77<br>1151,82 (22,11) | 1094,02<br>1143,93 (27,00) | 102,3                                  | 94,7 – 110,4                      |
| ASC <sub>i</sub><br>(ng·h/ml)   | 1133,34<br>1166,01 (21,86) | 1110,39<br>1159,96 (26,78) | 102,1                                  | 94,6 – 110,1                      |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 276,11<br>287,45 (27,30)   | 272,06<br>282,99 (25,45)   | 101,5                                  | 95,4 – 108,0                      |
| T <sub>max</sub> <sup>3</sup><br>(h)  | 1,25<br>(0,75 – 2,50)      | 1,25<br>(0,75 – 3,50)      |  |                                   |
| T <sub>½</sub> <sup>4</sup><br>(h)  | 4,21 (16,10)               | 4,32 (18,35)               |  |                                   |

<sup>1</sup> pms-METHOTREXATE Tablets (méthotrexate) comprimés, 10 mg (Pharmascience Inc.)

<sup>2</sup> COMPRIMÉS DE MÉTHOTREXATE, USP (méthotrexate), 10 mg (Pfizer Canada ULC)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

## 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<sub>50</sub>) apparaissent à une dose de méthotrexate allant de 65 à 70 mg/kg lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse. La dose de 50 mg/kg s'est révélée mortelle chez le chien. Après une seule dose, les principales cibles du méthotrexate étaient le système hématolymphopoiétique et le tube digestif.

Chez le rat, les signes de toxicité aiguë (DL<sub>50</sub>) 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 hématolymphopoiétique, le tube digestif, les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate administré de façon prolongée a augmenté avec l'âge.

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 prednisonne 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 (plasmiques). 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  $2 \times 10^{-8}$  mol la concentration plasmique 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  $2 \times 10^{-8}$  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**

1. Monographie de <sup>Pr</sup>pms-Methotrexate (Méthotrexate, comprimés USP). Pharmascience Inc. Date de révision : 8 janvier 2025. Numéro de contrôle de la présentation : 285869.
2. COMPRIMÉS DE MÉTHOTREXATE, USP (Comprimé de méthotrexate), monographie de produit, Pfizer Canada ULC, Date de révision SEP 09, 2025. Numéro de contrôle de la présentation : 294607.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### **Pr** pms-METHOTREXATE Tablets Comprimés de méthotrexate

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

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

#### **Grossesse :**

- pms-METHOTREXATE Tablets peut causer des malformations congénitales ou la mort d'un enfant à naître quand il est administré à une femme enceinte.
- Pour les patientes en âge de procréer :
  - Un test de grossesse doit être effectué avant de commencer à prendre par pms-METHOTREXATE Tablets pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.
  - Si vous avez le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde et que vous êtes enceinte, ne prenez pas pms-METHOTREXATE Tablets.
  - Si vous avez un cancer et que vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte : avant de commencer à prendre pms-METHOTREXATE Tablets, demandez à votre professionnel de la santé si les avantages pour vous l'emportent sur les risques pour votre bébé..
  - Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez pms-METHOTREXATE Tablets et pendant au moins 3 mois à 1 an après votre traitement.
  - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous pensez être tombée enceinte pendant que vous prenez pms-METHOTREXATE Tablets.
- Patients de sexe masculin :
  - Ne concevez pas d'enfant pendant que vous prenez pms-METHOTREXATE Tablets et pendant au moins 3 mois à 1 an après votre traitement.
  - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous pensez que votre partenaire est tombée enceinte pendant que vous prenez pms-METHOTREXATE Tablets.

#### **Pourquoi utilise-t-on pms-METHOTREXATE Tablets?**

pms-METHOTREXATE Tablets est administré pour le traitement de certains types de cancers, du psoriasis grave, l'arthrite psoriasique, et de la polyarthrite rhumatoïde grave.

### **Comment pms-METHOTREXATE Tablets agit-il?**

pms-METHOTREXATE Tablets agit en bloquant une enzyme nécessaire à la survie des cellules de l'organisme. Il nuit ainsi à la croissance de certaines cellules, comme les cellules cutanées à croissance rapide dans le psoriasis. En présence de polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate agit sur les cellules inflammatoires qui causent l'enflure des articulations. L'administration de pms-METHOTREXATE Tablets permet de maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais ne les guérit pas. En présence de cancer, pms-METHOTREXATE Tablets agit en bloquant un processus enzymatique dans les cellules cancéreuses de sorte qu'elles ne puissent pas croître. Ce médicament peut toutefois toucher aussi certaines cellules normales de l'organisme.

### **Quels sont les ingrédients de pms-METHOTREXATE Tablets?**

Ingrédient médicinal : méthotrexate

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, hypromellose, lactose monohydraté supertab, macrogol\PEG, stéarate de magnésium.

### **pms-METHOTREXATE Tablets est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 10 mg de méthotrexate

### **Ne prenez pas pms-METHOTREXATE Tablets si :**

- Vous êtes allergique au méthotrexate, à l'un des ingrédients non médicinaux, y compris le lactose, ou à l'un des composant du contenant.
- Vous êtes atteint d'un trouble rénal grave.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. pms-METHOTREXATE Tablets et souffrez de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. Si vous avez un cancer et que vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse, demandez à votre professionnel de la santé si les avantages pour vous l'emportent sur les risques pour votre bébé.
- Vous allaitez.
- Vous avez le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, et l'un des états suivants :
  - l'alcoolisme (consommation excessive d'alcool)
  - une maladie chronique du foie
  - problèmes du système immunitaire
  - problèmes sanguins ou de moelle osseuse
- Vous allez recevoir une anesthésiant général appelé le protoxyde d'azote. Également appelé le gaz hilarant.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-METHOTREXATE Tablets, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par pms-METHOTREXATE Tablets et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament.
- Vous souffrez d'un ulcère gastroduodéal ou d'une colite ulcéreuse
- Vous avez un problème de moelle osseuse
- Vous avez des problèmes rénaux légers ou modérés
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, y compris si vous avez ou avez déjà eu de l'hépatite B ou l'hépatite C et des modifications graisseuses ou une inflammation dans votre foie
- Vous avez une infection active
- Vous avez déjà subi une radiothérapie à la tête ou à la colonne vertébrale
- Vous buvez de l'alcool

- Vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de la cytarabine ou des médicaments pour traiter l'acidité gastrique appelés inhibiteurs de la pompe à protons (comme l'oméprazole, l'ésoméprazole ou le pantoprazole)
- Vous recevez également ou avez reçu une radiothérapie
- Vous ressentez une faiblesse (débilité)
- Vous avez plus de 65 ans. En effet, les effets secondaires et les erreurs de médication peuvent être plus probables chez ces patients.

#### Autres mises en garde

- **Problèmes de foie** : La prise de pms-METHOTREXATE Tablets peut entraîner des problèmes de foie, qui pourraient être fatals. Si vous avez une polyarthrite rhumatoïde et buvez régulièrement beaucoup d'alcool ou si vous avez du psoriasis, votre professionnel de santé peut effectuer une biopsie de votre foie avant de commencer le traitement. Il peut la répéter régulièrement tout au long de votre traitement pour voir comment le médicament affecte votre foie.
- Ne consommez pas d'alcool.
- **Vaccination** : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'un vaccin. Les vaccins vivants peuvent causer de graves infections. Évitez les vaccins vivants et tout contact avec une personne ayant reçu un vaccin vivant car votre capacité de lutter contre une infection est amoindrie pendant le traitement par pms-METHOTREXATE Tablets.
- **Sensibilité au soleil** : pms-METHOTREXATE Tablets 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 pulmonaire** : Le méthotrexate peut provoquer des saignements soudains dans les poumons. Ce type de saignement se nomme une **hémorragie alvéolaire pulmonaire**. Si vous voyez soudainement du sang en crachant ou après avoir toussé, rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Vous aurez besoin de soins d'urgence. Cet effet secondaire peut survenir chez des patients qui ont d'autres problèmes de santé comme les troubles rhumatismaux (tels que des douleurs au niveau des articulations) ou les vascularites (telles que le gonflement d'une artère ou d'une veine).
- **Fertilité** :
  - **Femmes** : pms-METHOTREXATE Tablets peut provoquer des règles anormales et d'autres problèmes de saignements vaginaux pendant une courte période pendant et après le traitement. Il peut également affecter vos ovules. Ces conditions peuvent rendre plus difficile pour vous de tomber enceinte.
  - **Hommes** : pms-METHOTREXATE Tablets peut diminuer le nombre de spermatozoïdes pendant et après le traitement. Cela peut affecter votre capacité à engendrer un enfant.

Si vous êtes préoccupé par l'impact possible sur votre fertilité, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre pms-METHOTREXATE Tablets.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : pms-METHOTREXATE Tablets peut provoquer de la fatigue et des étourdissements. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à pms-METHOTREXATE TABLETS.
- **Surveillance** : Avant de commencer à prendre pms-METHOTREXATE Tablets, votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines et une radiographie pulmonaire. Les analyses sanguines seront

répétées environ une fois par mois. Lorsque vous commencez votre traitement ou si votre dose de pms-METHOTREXATE Tablets change, votre professionnel de la santé peut répéter ces tests plus souvent. Les analyses sanguines mesureront votre numération sanguine et vérifieront le fonctionnement de votre foie et de vos reins. Vous devrez peut-être également passer d'autres tests pour mesurer le fonctionnement de vos poumons.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé de tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Ne pas prendre le pms-METHOTREXATE Tablets si vous recevez un anesthésiant général appelé protoxyde d'azote (le gaz hilarant).

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-METHOTREXATE Tablets :**

- des médicaments pour réduire la douleur, la fièvre ou l'inflammation appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'acide acétylsalicylique (AAS), la phénylbutazone
- certains médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or (pris par voie orale ou par injection), la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le léflunomide ou l'azathioprine
- des médicaments utilisés pour traiter l'acné appelés rétinoïdes
- un médicament pour supprimer le système immunitaire appelé cyclosporine
- un médicament utilisé pour traiter les crises convulsives appelé phénytoïne
- un médicament utilisé pour traiter la goutte appelé probénécide
- des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes et fongiques, comme l'amphotéricine B, les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, la polymyxine B, la kanamycine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinaamycine, le chloramphénicol
- un médicament utilisé pour traiter l'asthme appelé la théophylline
- la vitamine acide folique ou les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique
- des médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme la chimiothérapie, la cytarabine, la mercaptopurine, la L-asparaginase, l'acide folinique et la radiothérapie
- des médicaments utilisés pour traiter les problèmes gastriques liés à l'acidité appelés inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole
- un médicament contre les parasites appelé pyriméthamine
- un médicament utilisé pour traiter les battements cardiaques irréguliers appelé amiodarone
- des médicaments utilisés pour traiter le diabète appelés les sulfamides hypoglycémifiants, l'acide aminobenzoïque, les sulfamides
- les globules rouges concentrés, utilisés pour les transfusions de sang
- la PUVA-thérapie, qui est utilisée pour traiter des maladies de peau
- le médicament triamtèrene, qui est un diurétique

Les aliments, notamment le lait, réduisent l'absorption du pms-METHOTREXATE Tablets.

**Comment prendre pms-METHOTREXATE Tablets :**

- Prenez toujours pms-METHOTREXATE Tablets exactement tel que prescrit par votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de lui en cas de doute.
- Avalez le comprimé entier.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera à quelle fréquence prendre pms-METHOTREXATE Tablets. La fréquence à laquelle vous le prenez dépendra de la raison pour laquelle vous prenez ce médicament.
- **Pour la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis** : prenez pms-METHOTREXATE Tablets **une fois par semaine**. Il ne faut jamais le prendre tous les jours de la semaine. Cependant, dans certains cas, votre professionnel de la santé peut vous demander de prendre pms-METHOTREXATE toutes les 12 heures pour 3 doses. Dans certains cas, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre 3 doses de pms-METHOTREXATE Tablets à 12 heures d'intervalle.
- **Pour le cancer** : la fréquence de prise de pms-METHOTREXATE tablets dépend du type de cancer dont vous souffrez.
- Ne prenez pas plus, ni moins de pms-METHOTREXATE Tablets, ni le prenez plus souvent que ce que votre professionnel de la santé vous a prescrit.
- La quantité exacte de médicament dont vous avez besoin a été déterminée soigneusement. En prendre trop peut augmenter la possibilité d'effets secondaires et peut entraîner une hospitalisation ou la mort. Ne pas en prendre suffisamment risque de compromettre l'amélioration de votre état.
- Si vous prenez pms-METHOTREXATE Tablets une fois par semaine, choisissez le jour de la semaine où vous aurez le plus de chances de vous souvenir de le prendre. Prenez votre dose le même jour chaque semaine.
- Chaque fois que vous faites exécuter votre ordonnance, vérifiez si la dose ou le nombre de comprimés à prendre ont changé.
- pms-METHOTREXATE Tablets est souvent administré conjointement avec d'autres médicaments. Si vous devez prendre plus d'un médicament, assurez-vous de prendre chacun d'eux au moment recommandé et de ne pas les mélanger. Demandez à votre professionnel de la santé de vous suggérer une méthode pour vous souvenir du moment précis auquel prendre chacun de vos médicaments.
- Pendant votre traitement au pms-METHOTREXATE Tablets , votre professionnel de la santé vous demandera peut-être de boire plus de liquide afin d'uriner plus abondamment. Cela favorisera l'élimination du médicament et préviendra les troubles rénaux afin d'assurer le bon fonctionnement de vos reins.
- Portez des gants lors de la manipulation du pms-METHOTREXATE Tablets.

#### **Dose habituelle :**

On ne prescrit pas la même dose de pms-METHOTREXATE Tablets à tous les patients. La dose prescrite dépendra :

- la raison pour laquelle vous prenez ce médicament
- votre poids et votre taille
- si vous prenez également d'autres médicaments

Votre professionnel de la santé peut diminuer votre dose si vous aurez des effets secondaires, incluant des problèmes avec votre foie ou vos reins.

## Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-METHOTREXATE Tablets, 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 votre médicament étiqueté avec vous, même si elle est vide.

### Dose oubliée :

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 pms-METHOTREXATE Tablets, consultez votre professionnel de la santé. Il/elle vous dira si vous devez reprendre la dose ou attendre la prochaine dose prévue.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-METHOTREXATE Tablets?

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

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

- Maux d'estomac, douleurs d'estomac, vomissements, nausée, perte d'appétit, étourdissements, frissons et fièvre, diarrhée, ou plaies sur les lèvres ou dans la bouche
- Chute du nombre de globules blancs, ce qui peut réduire votre résistance aux infections et augmenter vos risques de présenter des feux sauvages, un empoisonnement du sang ou un gonflement des vaisseaux sanguins
- Fatigue
- Maux de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, tintement d'oreilles, douleurs aux yeux, éruption cutanée, sensibilité accrue aux rayons de soleil, perte de poids inexplicite
- Vision floue, cécité de brève durée
- Somnolence, faiblesses
- Voix rauque
- Présence de minuscules points rouges sur la peau
- Rougissement ou blanchissement de la peau, acné, furoncles (familièrement appelés « clous »)
- Impuissance ou perte d'intérêt pour le sexe
- Diabète, fragilité des os, douleurs musculaires et articulaires
- Faible tension artérielle
- Ulcères gastro-intestinaux

pms-METHOTREXATE Tablets 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.

pms-METHOTREXATE Tablets peut entraîner des résultats d'analyse anormaux. Votre professionnel de la santé

décidera du moment opportun pour effectuer les tests et interprétera les résultats. Cela comprend des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>   |  |                          |  |
|---|--|--------------------------|--|
| <b>Symptôme / effet</b>   | <b>Consultez votre professionnel de la santé</b> |                          | <b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b> |
|   | <b>Seulement si l'effet est grave</b>            | <b>Dans tous les cas</b> |  |
| <b>TRÈS FRÉQUENT</b>  |  |                          |  |
| Nausées et vomissements   |  | ✓                        |  |
| <b>FRÉQUENT</b>   |  |                          |  |
| <b>Problèmes gastro-intestinaux</b> : Diarrhée, déshydratation, douleurs abdominales, sensibilité, frissons, fièvre, soif extrême, ulcères de la bouche ou inflammation, colite (inflammation du côlon), difficulté à uriner ou à aller à la selle            |  |                          | ✓  |
| <b>Infections</b> : Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes   |  | ✓                        |  |
| <b>Inflammation des poumons ou dommages aux poumons</b> : toux sèche persistante, essoufflement et fièvre   |  | ✓                        |  |
| <b>Myélosuppression</b> (diminution du nombre de cellules sanguines) incluant :   |  |                          |  |
| <b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse   |  | ✓                        |  |
| <b>Leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes similaires à la grippe   |  | ✓                        |  |
| <b>Thrombocytopénie</b> (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses, plus de saignements que d'habitude après une blessure, fatigue, faiblesse   |  |                          | ✓  |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>   |  |                          |  |
| <b>Problèmes de poumons</b> : douleur thoracique, toux, essoufflement ou fièvre   |  |                          | ✓  |
| Maux de tête intenses   |  |                          | ✓  |
| <b>RARE</b>   |  |                          |  |
| <b>Réaction allergique grave</b> : éruption cutanée, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, étourdissement s, urticaire, évanouissement, pulsations cardiaques rapides, essoufflement, ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue |  |                          | ✓  |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| <b>Infection des voies urinaires</b> : difficulté à uriner ou douleur au moment d'uriner, douleur au bas du dos ou dans le côté, sang dans les urines ou les selles, urines foncées  |   | ✓                 |   |
| <b>Problèmes de foie</b> : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse), nausées, fatigue, perte d'appétit, fièvre, éruption cutanée, douleurs et inflammations articulaires, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, selles pâles et urine de couleur foncée  |   |                   | ✓   |
| <b>Insuffisance rénale / dommage aux reins</b> (incapacité des reins à fonctionner correctement) : gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, nausées, vomissements, sang dans l'urine, changement de fréquence ou de quantité d'urine, douleur ou difficulté à uriner, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, urine foncée |   |                   | ✓   |
| <b>Convulsions</b> : crises, spasmes, tremblements   |   |                   | ✓   |
| <b>Lymphome</b> (cancer des glandes lymphatiques) : gonflement indolore des glandes lymphatiques, gonflement des amygdales, fièvre, frissons, sueurs nocturnes, sensation de fatigue, démangeaisons, perte de poids inexplicée, perte d'appétit, toux persistante/difficulté à respirer ou incapacité à respirer, et maux de tête      |   | ✓                 |   |
| <b>Lésions cardiaques</b> : rythme cardiaque rapide, palpitations, douleur thoracique, difficulté à respirer, évanouissement   |   |                   | ✓   |
| <b>Saignements gastro-intestinaux</b> : vomissements teintés de sang, selles noires goudronneuses  |   |                   | ✓   |
| <b>INCONNUE</b>  |   |                   |   |
| <b>Problèmes du système nerveux central</b> : changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire  |   |                   | ✓   |
| <b>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques)</b> : fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue  |   |                   | ✓   |
| <b>Hémorragie pulmonaire alvéolaire</b> : cracher du sang soudainement   |   |                   | ✓   |

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

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des 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 indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

### Conservation

- Conservez les comprimés de pms-METHOTREXATE Tablets entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.
- 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 davantage au sujet de pms-METHOTREXATE Tablets :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document se trouve 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 sur le site Web du fabricant ([www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience inc.

Dernière révision : 14 octobre 2025