MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

[Pr]Auro-Methotrexate Tablets

Comprimés de méthotrexate

Comprimés, 10 mg, orale

Norme maison

Antimétabolite

Auro Pharma Inc.

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402

Woodbridge, Ontario, L4L 8K8 Canada.

Date d'autorisation initiale :

01 avril 2025

Date de révision :

28 juillet 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 306304

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système Nerveux 2026-07

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.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1. INDICATIONS 4

1.1. Pédiatrie 4

1.2. Gériatrie 4

2. CONTRE-INDICATIONS 4

3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 5

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1. Considérations posologiques 5

4.2. POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE 6

4.5. Dose oubliée 9

5. Surdose 9

6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 9

7. Mises en garde et précautions 10

7.1. Populations particulières 16

7.1.1. Grossesse 17

7.1.2. Allaitement 17

7.1.3. Enfants 17

7.1.4. Personnes âgées 17

8. EFFETS INDÉSIRABLES 17

8.1. Aperçu des effets indésirables 17

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives conclusions des essais cliniques 19

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation 20

9. Interactions médicamenteuses 20
9.1.Interactions médicamenteuses graves 21
9.2.Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.3.Interactions médicament-comportement 21
9.4.Interactions médicament-médicament 21
9.5.Interactions médicament-aliment 27
9.6.Interactions médicament-plante médicinale 27
9.7.Interactions médicament-examens de laboratoire 27
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE 27
10.1. Mode d'action 27
10.2. Pharmacodynamie 28
10.3. Pharmacocinétique 28
11. CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 31
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT 32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 33
13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 33
14. ÉTUDES CLINIQUES 33
14.1. Études cliniques par indication 33
14.2. Études de biodisponibilité comparatives 34
15. MICROBIOLOGIE 35
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 35
17. MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE 36
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Auro-Methotrexate Tablets (Comprimés de méthotrexate) est indiqué dans le traitement de maladies néoplasiques :

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

Auro-Methotrexate Tablets comme antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) est indiqué pour les maladies suivantes lorsque le traitement standard a échoué :

- Psoriasis ou rhumatisme psoriasique invalidants graves,
- Polyarthrite rhumatoïde invalidante grave,
- Arthrite séronégative invalidante grave.

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

1.1. Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez le Pédiatrie patient, sauf pour la chimiothérapie du cancer. Par conséquent, Auro-Methotrexate Tablets ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

1.2. Gériatrie

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

Auro-Methotrexate Tablets est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la

section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, 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 mesure de procréer avant d'avoir exclu une grossesse;
- chez les mères qui allaitent;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, d'une maladie hépatique alcoolique ou d'une maladie hépatique chronique;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou confirmés par le laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience;
- chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombocytopénie ou une anémie grave;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris une maladie rénale en phase terminale avec ou sans dialyse (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Populations particulières; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).
- en cas d'anesthésie par protoxyde d'azote (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament).

3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Encadré sur les 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 Auro-Methotrexate Tablets en raison de la possibilité de réactions toxiques graves (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- On a signalé des cas de mort fœtale ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse). Par conséquent, son emploi est contre-indiqué chez les femmes en mesure de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et chez les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

Auro-Methotrexate Tablets ne doit pas être amorcé chez les femmes en mesure de procréer avant d'avoir exclu une grossesse.

Maladies néoplasiques

- L'administration par voie orale 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.
- Auro-Methotrexate Tablets doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans le

traitement antinéoplasique. Les posologies types dont on fait état dans la documentation pour le traitement de tumeurs malignes sont énumérées dans la section qui suit.

Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde

- Le patient devrait être informé de tous les risques possibles et demeurer sous la surveillance constante du médecin (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- On doit continuellement adapter le schéma posologique en fonction des besoins du patient. On peut administrer une dose d'épreuve initiale avant d'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 mortelle.

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 a été administré en doses et schémas posologiques très variés

Comme traitement palliatif chez les patients atteints d'une maladie incurable au stade avancé et dont la fonction rénale est acceptable, il convient de commencer par du méthotrexate administré par voie orale à raison de 40 à 50 mg/m^2 une fois par semaine ou de 15 à 20 mg/m^2 deux fois par 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 autres maladies trophoblastiques similaires :

Le méthotrexate est administré par voie orale à raison de 15 à 30 mg par jour pendant 5 jours. De telles cures sont habituellement répétées de 3 à 5 fois au besoin, avec des intervalles d'une ou de plusieurs semaines entre les traitements, jusqu'à la disparition des symptômes de toxicité. L'efficacité du traitement est d'ordinaire évaluée par une analyse quantitative de 24 heures de la gonadotrophine chorionique humaine dans les urines (β-HCG), qui devrait retourner à une valeur normale ou à moins de 50 UI/24 heures, habituellement après la 3e ou 4e cure et montrer la disparition complète des lésions mesurables en 4 à 6 semaines. Une ou deux cures au méthotrexate sont habituellement recommandées après la normalisation de la β -HCG. Une évaluation clinique minutieuse est essentielle avant chaque cure. Un traitement cyclique d'association 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 Auro-Methotrexate Tablets semblables à celles recommandées pour le choriocarcinome sont administrées.

Lymphomes

Dans certains cas de tumeurs de Burkitt parvenues aux stades I et II, le méthotrexate a donné lieu à des rémissions 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 Auro-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.

Mycosis fongoïde (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 réponse 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 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 récidives précoces sont plus courantes.

Initialement, pour amener une rémission dans les cas de leucémie aiguë lymphoblastique, on employait le méthotrexate seul ou associé à des stéroïdes. Plus récemment, la corticothérapie, en association avec d'autres antileucémiques 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^2 en association avec 60 mg/m^2 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 induites par médicament. Lorsque la rémission a lieu et qu'un traitement de soutien a apporté une amélioration clinique générale, on peut instaurer le traitement d'entretien de la manière suivante : Le méthotrexate est administré deux fois par semaine par voie orale, pour des doses hebdomadaires totales de 30 mg/m^2. En cas de rechute, la réinduction de la rémission peut généralement être obtenue en répétant le schéma d'induction initial.

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

Psoriasis

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Dose hebdomadaire unique voie orale : 10 à 25 mg par semaine jusqu'à l'obtention d'une réponse adéquate.
- Doses fractionnées administrées par voie orale : 2,5 mg à 5,0 mg, 3 fois à intervalles de 12 heures, toutes les semaines.

Il convient d'ajuster progressivement la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique optimale, mais habituellement on ne devrait pas dépasser 25 mg par semaine.

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

Polyarthrite rhumatoïde

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Dose unique de 7,5 mg administrée une fois par 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 peut être ajustée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique optimale, sans dépasser toutefois une dose hebdomadaire totale de 20 mg.

L'effet thérapeutique commence habituellement à se faire sentir dans les 3 à 6 semaines, et l'état du patient peut continuer à s'améliorer pendant 12 autres semaines ou davantage. Une fois que la réponse thérapeutique souhaitée a été obtenue, on doit réduire graduellement la 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 : Auro-Methotrexate Tablets doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistantes. Des ajustements de dose peuvent être nécessaires et des tests de la fonction hépatique doivent être surveillés 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. Auro-Methotrexate Tablets est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (*voir* 2 CONTRE-INDICATIONS).

Tableau 1 : Ajustement posologique pour les insuffisants rénaux

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

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

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 une dose prévue est oubliée, communiquez avec votre médecin pour obtenir des instructions.

5. Surdose

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

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

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

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 10 mg de méthotrexate	Stéarate de magnésium, Amidon de maïs, Cellulose microcristalline, Polysorbate 80, Amidon prégélatinisé et Silice colloïdale anhydre

Description

Comprimés jaunes, biconvexes, en forme de capsule, sécables d'un côté, gravés « 10 » sous la barre de sécabilité et lisse de l'autre face. Les Auro-Methotrexate Tablets (10 mg) sont disponibles en flacons PEHD (avec dessiccant ou sans dessiccant) de 100 unités, ainsi qu'en plaquettes conditionnées en 2 × 15 et 3 × 10 unités.

7. Mises en garde et précautions

Voir la section 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), Auro-Methotrexate Tablets ne doit être employé que pour le traitement de maladies néoplasiques (selon les indications), ou en présence de formes graves, 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 Auro-Methotrexate Tablets. La plupart des réactions indésirables sont réversibles si elles sont détectées tôt. Lorsque de telles réactions apparaissent, on doit réduire la dose du médicament ou cesser le traitement et apporter des mesures correctrices. Ces mesures peuvent comprendre au besoin l'emploi de la leucovorine calcique ou l'hémodialyse aiguë, intermittente, avec un dialyseur à débit élevé (*voir* 5 SURDOSE). Si le traitement au Auro-Methotrexate Tablets est réinstauré, il doit être appliqué avec précaution; on doit évaluer avec soin la nécessité de poursuivre l'utilisation du médicament et redoubler de vigilance face à la possibilité d'une récurrence de la toxicité.

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

Le méthotrexate quitte lentement le troisième compartiment (p. ex. épanchement pleural et ascite). 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 gravité inattendue (entraînant parfois la mort) ont déjà été signalées lors de l'administration concomitante de méthotrexate (habituellement à dose élevée) et d'anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (*voir* 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La toxicité pour la moelle osseuse et les muqueuses dépend de la dose et de la durée d'exposition à des taux élevés (> 2 fois 10^{-8} mol/L [0,02 micromole]) de méthotrexate. Comme le facteur temporel critique a

été défini pour ces organes à 42 heures chez l'humain, il faut tenir compte des conséquences suivantes:

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

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

On doit employer Auro-Methotrexate Tablets avec beaucoup de circonspection en présence de débilité.

Cancérogenèse et génotoxicité

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

On n'a mené aucune étude contrôlée chez l'humain visant à montrer l'existence d'un risque de néoplasie associé à l'emploi du méthotrexate. Bon nombre d'études chez l'animal ont évalué le pouvoir carcinogène du méthotrexate, mais n'ont abouti à aucun résultat concluant. Bien qu'on ait observé que le méthotrexate endommage les chromosomes des cellules somatiques chez l'animal et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, 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 d'apparition de certaines tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il faut donc évaluer les avantages du Auro-Methotrexate Tablets et ce 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 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 Auro-Methotrexate Tablets jusqu'au rétablissement du patient. La présence de diarrhée et de stomatite ulcéreuse requiert l'interruption du traitement, à défaut de quoi une entérite hémorragique et la mort par perforation intestinale risquent de survenir. Auro-Methotrexate Tablets doit être utilisé avec une prudence extrême en présence d'ulcère gastro-duodénal ou de colite ulcéreuse.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des doses élevées de méthotrexate à des patients qui reçoivent un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), car l'utilisation concomitante du méthotrexate (principalement à dose élevée) et d'IPP comme l'oméprazole, l'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 Auro-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 à l'origine d'anémie, d'anémie aplastique, de pancytopénie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombocytopénie. Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (N = 128), la leucopénie (formule leucocytaire < 3 000/mm^3) a été observée chez deux patients, la thrombocytopénie (formule plaquettaire < 100 000/mm^3) chez six patients et la pancytopénie chez deux patients.

Dans les cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde, on doit abandonner immédiatement le traitement au Auro-Methotrexate Tablets si la numération globulaire baisse de façon importante. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut maintenir le traitement au Auro-Methotrexate Tablets seulement si ses avantages potentiels compensent le risque de myélodépression grave. Les patients dont la granulocytopénie est profonde et la fièvre, élevée doivent être évalués immédiatement et nécessitent habituellement une antibiothérapie par un agent parentéral à large spectre.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

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

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation d'hépatites B ou C, ce qui s'est parfois soldé par un décès. Dans certains cas, l'hépatite B s'est réactivée après l'arrêt du méthotrexate. Avant d'entreprendre un traitement par Auro-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. Auro-Methotrexate Tablets n'est pas recommandé chez les patients atteints d'hépatite B ou C chronique ou active.

Dans les cas de psoriasis, on doit effectuer des tests d'exploration fonctionnelle du foie, y compris le dosage sérique de l'albumine et le temps de Quick, plusieurs fois avant l'administration du méthotrexate, mais les résultats sont souvent normaux même en présence de fibrose ou de cirrhose en développement. Ces lésions ne sont parfois décelables que par biopsie. On recommande habituellement d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant ou peu de temps après le début du traitement (4 à 8 semaines) ; 2) après une dose totale cumulative de 1,5 g; et 3) après toute dose supplémentaire de 1,0 à 1,5 g. Une

fibrose modérée ou toute forme de cirrhose conduisent normalement à l'abandon du traitement ; une fibrose bénigne commande une biopsie 6 mois plus tard. Des observations histologiques relativement bénignes telles qu'une stéatose ou une inflammation portale mineure sont plutôt courantes avant le traitement. Bien que ces changements ne justifient pas habituellement l'évitement ou l'abandon du traitement par Auro-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 fiables de changements observables en histologie chez cette population de patients.

Dans le cas de polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé lors d'un premier traitement au méthotrexate et la durée croissante du traitement ont été signalés comme des facteurs de risque d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes dans les tests d'exploration fonctionnelle du foie peuvent précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Auro-Methotrexate Tablets doivent faire l'objet de tests hépatiques au départ et à intervalles périodiques de quatre à huit semaines. Il faut faire une biopsie du foie avant le traitement, chez les patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool, d'anomalies persistantes dans les tests hépatiques ou d'hépatite B ou C chronique. Pendant le traitement, if faut effectuer une biopsie du foie en présence d'anomalies persistantes de la fonction hépatique ou si l'albuminémie descend au-dessous de la normale (dans les cas de polyarthrite rhumatoïde bien stabilisée).

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

On a fait état d'une expérience combinée menée 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 1 500 mg) et auprès de 714 patients dont la biopsie n'a été faite que pendant le traitement. On constate 64 cas (7%) de fibrose et un cas (0,1%) de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 ont été déclarés bénins. La coloration de la réticuline est plus sensible 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

Auro-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 au 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 examens de laboratoire

Généralités :

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

La surveillance des concentrations de méthotrexate doit comprendre des dosages du médicament après 24, 48 ou 72 heures et une évaluation de la vitesse de diminution des concentrations de méthotrexate (pour déterminer jusqu'à quand continuer la thérapie de sauvetage par la leucovorine).

L'évaluation initiale doit comporter un hémogramme comprenant 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 il y a un accroissement du risque de concentrations sanguines élevées du méthotrexate (p. ex. déshydratation), une surveillance plus fréquente peut également être indiquée.

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

- **Système sanguin et lymphatique :** On recommande d'effectuer des analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Fonction hépatique :** Une biopsie systématique du foie n'est pas indiquée préalablement à un traitement par Auro-Methotrexate Tablets. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant l'instauration du traitement par Auro-Methotrexate Tablets et répétés tous les uns à deux mois aux fins de surveillance. On n'a pas encore établi un lien entre des résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle du foie et la fibrose ou la cirrhose du foie. Des anomalies transitoires de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration du méthotrexate et ne justifient habituellement pas une modification du traitement par comprimés de méthotrexate . 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 diminution 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 uns à deux mois.
- **Appareil respiratoire :** Les tests de la fonction pulmonaire ont leur utilité 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 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^2). On a souvent observé des patients ayant une leucoencéphalopathie ou des calcifications micro- angiopathiques dans les études d'imagerie diagnostique.

Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez des patients atteints d'un ostéosarcome et ayant reçu des doses élevées de méthotrexate avec sauvegarde par la leucovorine, même sans avoir eu d'irradiation du crâne. Des cas de leucoencéphalopathie ont également été signalés après l'administration de faibles doses de méthotrexate par voie orale (4 à 8 mg/semaine) à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique.

L'arrêt de comprimés de méthotrexate donne pas toujours lieu à un rétablissement complet.

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

On a signalé des cas d'effets indésirables graves 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 considérer 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'une insuffisance rénale sévère, y compris une maladie rénale en phase terminale avec ou sans dialyse (voir 2 CONTRE- INDICATIONS; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Population Particulières). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, le traitement par Méthotrexate doit être instauré avec des précautions extrêmes et à une dose réduite, car l'insuffisance rénale prolonge la période d'élimination du méthotrexate. L'emploi du méthotrexate peut causer des dommages aux reins qui peuvent mener à une insuffisance rénale aiguë. Les doses élevées de méthotrexate utilisées pour le traitement de l'ostéosarcome peuvent causer des dommages aux reins pouvant mener à une insuffisance rénale. La néphrotoxicité est due principalement à la précipitation du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Pour 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 néphrites ont été reportées avec une coadministrassions avec l'anesthésie au protoxyde d'azote chez des patients arthritiques (*voir* 2 CONTRE-INDICATIONS ; et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES,

Interactions médicament-médicament).

Santé reproductive

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 période après la cessation du traitement. Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit Auro-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. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 et 12 mois. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Auro-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 Grossesse).

Appareil respiratoire

La maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, y compris une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constitue une lésion potentiellement dangereuse, qui peut survenir à tout moment pendant le traitement et qui a été signalée à de faibles doses. Elle n'est pas toujours totalement réversible et des décès ont été signalés. Des cas d'épanchement pleural, accompagné ou non de pneumonie interstitielle, ont aussi été signalés à différents moments pendant un traitement à faibles doses. Des symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou une pneumonie non spécifique survenant au cours d'un traitement au méthotrexate peuvent indiquer 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 (dont la pneumonie) doit être exclue. Cette lésion peut survenir à toutes les doses.

Des infections opportunistes pouvant être mortelles, particulièrement la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peut survenir lors d'un traitement au méthotrexate. Lorsqu'un patient présent des symptômes pulmonaires, on devrait songer à la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

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

Peau

Des réactions dermatologiques graves, parfois mortelles, notamment une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), un syndrome de Stevens-Johnson, une dermatite exfoliative, une nécrose cutanée et un érythème polymorphe, ont été rapportées chez des enfants et des adultes, dans les jours suivant l'administration orale, intramusculaire ou intraveineuse de méthotrexate 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 maladie néoplasique, de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis. On a signalé le rétablissement des patients à l'arrêt du traitement.

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

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Auro-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 période après la cessation du traitement. Le méthotrexate peut causer la mort fœtale, une embryotoxicité, un avortement et des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Auro-Methotrexate Tablets est contre-indiqué chez les femmes 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 du Auro-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 clairement établi. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 et 12 mois. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Auro-Methotrexate Tablets, tant les hommes que les femmes.

7.1.2. Allaitement

Auro-Methotrexate Tablets est contre-indiqué chez les mères qui allaitent en raison de la possibilité de réactions indésirables graves au méthotrexate chez le nourrisson alimenté au sein.

7.1.3. Enfants

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

7.1.4. Personnes âgées

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

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Aperçu des effets indésirables

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

Tableau 3 : Effets indésirables selon l'organe en cause

Troubles sanguins et lymphatiques :	On a observé des cas de leucopénie, d'anémie, d'anémie aplasique, de thrombopénie, de pancytopénie, d'agranulocytose, de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de neutropénie et d'éosinophilie.
Troubles cardiaques :	Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas)
Troubles oculaires :	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire
Troubles gastro-intestinaux :	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissement, diarrhée, hématémèse, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, 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'histoplasmose, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection à cytomégalovirus, y compris la cytomégalovirus pneumonie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	Diabète sucré.
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. Des lymphomes malins.
Troubles du système nerveux:	Augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence et troubles du langage, y compris dysarthrie et aphasie; l'hémiparésie, la parésie et les 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 graves, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a également observé des cas de protéinurie.
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires :	Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie, stérilité, avortement, anomalies fœtales,

	perte de libido ou impuissance.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Pneumonie, alvéolite/pneumonite interstitielle souvent associée à une éosinophilie, fibrose pulmonaire, hémorragie alvéolaire pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis carinii*, épanchement pleural. À l'occasion, on a signalé des cas de : dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, fibrose respiratoire, pharyngite, 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 (*DRESS*).
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 de plaques psoriasiques.

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives conclusions des essais cliniques

Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens 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 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 mise en marché

Classes de systèmes d'organes	**Effet indésirable**
Troubles sanguins et lymphatiques	Agranulocytose, pancytopénie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie et troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), éosinophilie, anémie mégaloblastique, thrombose d'une veine rénale, lymphome, anémie aplasique, hypogammaglobulinémie
Troubles endocriniens	Diabète
Troubles 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 *Pneumocystis carinii*, nocardiose, histoplasmose, 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 prénatals, périnatals 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 (*DRESS*), dermatite, pétéchies

9. Interactions médicamenteuses

9.1. Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
L'anesthésie par protoxyde d'azote avec le méthotrexate est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS ; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénal ; 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 les aliments, particulièrement les produits laitiers. Le méthotrexate se trouve en concurrence avec des folates réduits pour ce qui est du transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. Une insuffisance rénale ainsi que l'emploi concomitant d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. Des études menées en laboratoire démontrent que différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent déplacer le méthotrexate de sa liaison avec l'albumine plasmatique.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'emploi Auro-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-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone	É	L'administration d'amiodarone à des patients recevant du méthotrexate pour le traitement d'un psoriasis a entraîné l'ulcération de lésions cutanées.	La prudence est de rigueur 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 Auro-Methotrexate Tablets doit faire l'objet d'une surveillance étroite.
Cytarabine et autres agents cytotoxiques	É	L'administration de méthotrexate en concomitance avec de la cytarabine par voie intraveineuse peut augmenter le risque d'effets indésirables graves sur le système nerveux, tels que	La prudence est de rigueur

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		la céphalée, la paralysie, le coma et le pseudo- accident vasculaire cérébral (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux) L'administration concomitante de méthotrexate et d'autres agents cytotoxiques n'a pas fait l'objet d'études ; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables	
Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)	T	L'administration concomitante de méthotrexate et de sels d'or, de pénicillamine, d'hydroxychloroquine ou de sulfasalazine n'a pas fait l'objet d'étude ; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.	La prudence est de rigueur.
Diurétiques	É	On a observé une suppression de la moelle osseuse et une diminution des taux de folates à la suite de l'administration concomitante de triamtérène et de méthotrexate.	La prudence est de rigueur.
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (p. ex., les sulfamides hypoglycémiants, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides et certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristinamycine, le probénécide et le chloramphénicol).	T	Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et la toxicité du médicament risque de s'accroître en raison de son déplacement par d'autres agents thérapeutiques fortement liés aux protéines plasmatiques.	La prudence est de rigueur.
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	Il faut donc surveiller de près les patients traités à la fois par Auro-Methotrexate Tablets et un autre agent

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		traitement, mais des réactions hépatotoxiques ont été signalées dans de tels cas.	potentiellement hépatotoxique (p. ex. léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) au cas où le risque d'hépatotoxicité serait accru.
Léflunomide	T	L'administration de méthotrexate en association avec du léflunomide peut accroître le risque de pancytopénie.	
Mercaptopurine	T	Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de mercaptopurine.	L'emploi concomitant Auro-Methotrexate Tablets et de mercaptopurine peut nécessiter une adaptation posologique.
Médicaments néphrotoxiques (p. ex., que les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine)	T	D'autres médicaments néphrotoxiques, pourraient théoriquement, bien qu'aucun document n'appuie cette hypothèse, 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 myélosuppression, une stomatite grave et imprévisible, une neurotoxicité (avec administration intrathécale du méthotrexate) et une néphrite (*voir* 2 CONTRE- INDICATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénal).	En cas d'une administration concomitante accidentelle, un traitement de sauvetage par le leucovorine peut atténuer ces effets.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	É, EC	Après l'administration concomitante de méthotrexate à dose élevée et d'AINS, on a fait état de décès causés par une toxicité hématologique (incluant une myélodépression et une anémie aplasique) ou gastro-intestinale grave provoquée par	Les AINS ne doivent pas être administrés avant ou en concomitance avec des doses élevées de méthotrexate. La prudence s'impose lorsque des AINS et des salicylates sont administrés

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		une élévation de la concentration sérique de méthotrexate et son maintien à un taux élevé. On a signalé que, dans un modèle animal, ces médicaments réduisaient l'excrétion tubulaire du méthotrexate et pouvaient ainsi accroître la toxicité en augmentant les taux plasmatiques de ce méthotrexate.	en concomitance avec de faibles doses Auro-Methotrexate Tablets. Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde traités au comprimés de méthotrexate, on n'a pas exploré à fond la possibilité d'augmentation de la toxicité avec l'emploi concomitant d'AINS, dont les salicylates. En dépit des interactions potentielles, les études sur l'emploi du méthotrexate par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'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 par semaine) sont un peu plus faibles que celles administrées aux patients psoriasiques et que des doses plus élevées pourraient mener à une toxicité.
Antibiotiques oraux (p. ex., la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre non absorbables)	É, T	Des antibiotiques administrés par voie orale, peuvent réduire l'absorption intestinale du méthotrexate ou entraver sa circulation entérohépatique en inhibant la flore intestinale et en empêchant les bactéries de métaboliser le médicament. Par exemple, la néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption du méthotrexate,	La prudence est de rigueur.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		tandis que la kanamycine augmente l'absorption du méthotrexate. De rares cas de myélodépression ont été signalés chez des patients recevant du méthotrexate et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, et ils sont probablement dus à une diminution de la sécrétion tubulaire ou à une synergie des effets antifolates. L'usage concomitant de l'antiprotozoaire *pyriméthamine* peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'une synergie des effets antifolates.	
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 diminuer la clairance rénale du méthotrexate ; des cas de toxicité hématologique et gastro-intestinale ont été observés en association avec les méthotrexate.	L'emploi concomitant de méthotrexate et de pénicillines doit faire l'objet d'une surveillance étroite.
Probénécide	T	Le transport par les tubules rénaux est aussi diminué en présence de probénécide.	L'emploi concomitant de Auro-Methotrexate Tablets doit faire l'objet d'une surveillance étroite.
Inhibiteurs de la pompe à protons	É, ET	Selon des rapports de cas et des résultats publiés d'études pharmacocinétiques menées dans la population, l'utilisation concomitante de certains IPP, comme l'oméprazole, l'esoméprazole ou le	La prudence s'impose lorsque le méthotrexate à dose élevée est administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à proton (IPP). L'utilisation concomitante d'IPP et de

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		pantoprazole, et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydrométhotrexate, et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Deux de ces rapports de cas ont révélé un retard de l'élimination du méthotrexate après la coadministration de méthotrexate à dose élevée et d'IPP, ce quin'a pas été le cas lors de la coadministration du méthotrexate avec de la ranitidine. Toutefois, on n'a pas étudié les interactions entre le méthotrexate et la ranitidine de façon formelle.	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 PUVA thérapie.	
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.	Il faut surveiller les taux sanguins de théophylline dans les cas de traitement concomitant par Auro-Methotrexate Tablets.
Vitamines	T	Les préparations Vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent atténuer la réponse au méthotrexate. Des études préliminaires chez l'animal et chez l'humain ont	Avant de prescrire la prise d'un supplément de folates, on conseille de vérifier les taux de vitamine B12, en particulier chez les adultes

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		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. En présence de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique et l'acide folinique peuvent diminuer les effets toxiques du méthotrexate, tels que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie et la hausse des taux d'enzymes hépatiques. Les états d'insuffisance en folates peuvent amplifier la toxicité du méthotrexate.	de plus de 50 ans, puisque l'administration de folates peut masquer les symptômes de carence en vitamine B_{12}.

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

9.5. Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement 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-examens 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 des folates.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase, l'enzyme qui réduit l'acide folique en acide

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

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

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

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

Dans le cas du psoriasis, la vitesse de production de cellules épithéliales dans les tissus cutanés est de beaucoup supérieurs 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 chez la plupart des patients, mais pas chez tout et atteint des concentrations sériques maximales en 1 à 2 heures chez les adultes et 0,67 à 4 heures chez les enfants.

Une absorption orale peut apparaitre à être une dose dépendante. Les concentrations sériques maximales sont atteintes en une à cinq heures. Administré à des doses de 30 mg/m^2 ou moins, le méthotrexate est généralement bien absorbé et sa biodisponibilité moyenne est de 60%. L'absorption

de doses supérieures à 80 mg/m^2 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 a montré de grandes variations (de 23 à 95%). On a signalé que le pic le plus élevé atteignait 20 fois le pic le plus faible (C_{max} : 0,11 à 2,3 μmol après une dose de 20 mg/m^2). On a noté également une grande variabilité d'un sujet à l'autre dans le temps mis pour atteindre la concentration maximale (T_{max} : 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m^2) et dans 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^2 est nettement moindre que celle des doses inférieures. Habituellement, le méthotrexate est complètement absorbé s'il est administré par une voie parentérale. Après une injection intramusculaire, les concentrations atteignent un point culminant 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. Dans le sérum, environ 50% du méthotrexate est lié aux protéines. Après une administration par voie intraveineuse, le volume initial de distribution est d'environ 0,18 L/kg (18% du poids corporel) et le volume de distribution à l'état stationnaire est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 à 80% du poids corporel). Le méthotrexate administré par voie orale ou parentérale ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne aux doses thérapeutiques.

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 se trouve en concurrence avec des folates réduits pour ce qui est du transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. À des concentrations sériques supérieures à 100μmol, la diffusion passive devient une voie importante par laquelle des concentrations intracellulaires efficaces peuvent être obtenues. Dans le sérum, environ 50% du méthotrexate est lié aux protéines.

Des études menées en laboratoire démontrent que différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent le déplacer de sa liaison avec l'albumine plasmatique.

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

Métabolisme

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

Ces polyglutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate- synthétase. De faibles quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant de

longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, tissus et tumeurs. Une petite quantité du médicament peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses habituellement prescrites. La solubilité du 7-hydroxyméthotrexate dans l'eau est 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après une administration par voie orale.

Élimination

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

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

Quatre-vingts 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. On a proposé une recirculation entéro-hépatique du méthotrexate.

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire attribuable à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients psoriasiques à des doses entre 7,5 et 30 mg. Une insuffisance rénale ainsi que l'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 fait état d'une corrélation excellente entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

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

Le potentiel de toxicité provenant de schémas posologiques à doses élevées ou du retard de l'excrétion du médicament est réduit par l'administration de leucovorine calcique pendant la phase finale de l'élimination du méthotrexate hors du plasma. La surveillance pharmacocinétique des concentrations sériques de méthotrexate peut aider à identifier les patients exposés à des risques élevés de toxicité et aider à ajuster correctement la 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 d'antinéoplasique (de moins de 30 mg/m^2). 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 et adolescents:**

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 (Cmax : de 0,11 à 2,3 mcmol après une dose de 20 mg/m^2). On a aussi noté une grande variabilité interindividuelle du temps mis pour atteindre la concentration maximale (Tmax : de 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m^2) et dans la fraction de la dose absorbée. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m^2 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^2), 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.

- **Grossesse ou allaitement**

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 de 0,08 :1.

- **Insuffisance hépatique**

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

- **Insuffisance rénale**

Comme l'élimination rénale du méthotrexate constitue la principale voie d'excrétion – de 80 à 90% des doses quotidiennes uniques de méthotrexate est excrétée 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

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

Conserver les Auro-Methotrexate Tablets (10 mg) entre 15 °C et 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Protéger de l'humidité.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

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

Manipulation

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

Mise au rebut

- Éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules aéroportées en portant des gants en PVC ainsi qu'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 1 000°C ou plus.

Dissoudre les comprimés dans une quantité convenable de solution normale d'hydroxyde de sodium (40g par litre 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 graves.

Nettoyage

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

Renversement ou contamination

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Déposer le produit renversé dans un contenant approprié (une boîte pour le verre brisé), puis dans un sac de polyéthylène ; nettoyer le produit restant en l'absorbant à l'aide de compresses de gaze ou de serviettes ; laver la surface avec de l'eau et l'essuyer en l'absorbant à nouveau avec des compresses de gaze ou des serviettes, puis déposer le tout dans un sac ; 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

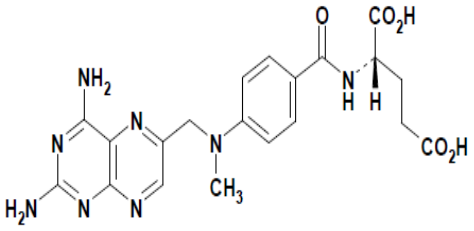
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Méthotrexate

Nom chimique : (S)-2-[4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl) méthyl] -méthylamino] benzoylamino] pentanedioic acid

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{22}N_8O_5$ (454,44 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre cristalline jaune à orange, hygroscopique

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol (96 pourcents), dans le chloroforme, dans l'éther et dans le dichlorométhane. Elle se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins. Légèrement soluble dans l'acide chlorhydrique 6 N.

14. ÉTUDES CLINIQUES

14.1. Études cliniques par indication

Tableau 6 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur indication particulière

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
	Essai contrôlé, en double insu, multicentrique	Voie orale 18 semaines	n =189	N/A	N/A

Cent quatre-vingt-neuf patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été inclus dans un essai prospectif, contrôlé, en double insu et multicentrique comparant le placebo et le méthotrexate (Williams et al., 1985).

Cent dix patients ont terminé les 18 semaines de traitement. Pratiquement tous ces patients recevaient un traitement concomitant par anti-inflammatoires non stéroïdiens, et certains prenaient également de faibles doses de corticostéroïdes.

Les patients ont reçu soit des comprimés de méthotrexate de 2,5 mg, soit des comprimés placebos identiques. Le traitement a débuté à 1 comprimé 3 fois par semaine, avec possibilité de doubler la dose après 6 semaines si cela était jugé dans l'intérêt du patient.

Bien qu'aucune rémission n'ait été observée, les patients capables de tolérer un traitement pulsé à faible dose de méthotrexate présentaient une amélioration significative, comparés aux patients recevant le placebo, pour toutes les variables cliniques mesurées, y compris les scores de douleur/sensibilité et de gonflement des articulations, les nodules rhumatoïdes, ainsi que l'évaluation de l'activité de la maladie par le patient et le médecin.

Résultats de l'étude

Tableau 7: Nombre (%) de patients en rémission ou présentant une amélioration significative

Variable	Placebo	Méthotrexate
Rémission Amélioration	0	0
Douleur / sensibilité*	10 (11%)	30 (32%)
Gonflement*	4 (4%)	20 (21%)
Évaluation par le patient*	7 (7%)	10 (11%)
Évaluation par le médecin**	3 (3%)	9 (10%)

* N = 94 méthotrexates, 89 placebos

** N = 95 méthotrexates, 94 placebos

14.2. Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, en double insu, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, en cross-over, à dose unique (1 × 10 mg), par voie orale, a été menée avec les Auro-Methotrexate Tablets 10 mg (Auro Pharma Inc.) et les Méthotrexate, Comprimés USP 10 mg (Pfizer Canada ULC), chez 28 sujets masculins adultes sains et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative provenant des 28 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 8: Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Méthotrexate (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng.h/mL)	1610,35 1640,19 (19,23)	1493,99 1537,04 (24,01)	107,8	100,5 - 115,6
ASC_I (ng.h/mL)	1634,06 1663,99 (19,15)	1516,85 1559,39 (23,76)	107,7	100,6 - 115,4
C_{max} (ng/mL)	406,01 416,09 (22,89)	388,12 405,42 (29,66)	104,6	96,5 - 113,4
T_{max}[3] (h)	1,33 (0,75 – 2,50)	1,33 (0,50 – 2,50)		

Méthotrexate (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
$T_{½}$[4] (h)	3,65 (19,47)	3,84 (19,30)		

[1] Auro-Methotrexate Tablets (méthotrexate) Comprimés, 10 mg (Auro Pharma Inc.)
[2] Méthotrexate, Comprimés USP 10 mg (méthotrexate) Comprimés, 10 mg (Pfizer Canada ULC.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.
[4] 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, la toxicité aiguë (DL50) du méthotrexate est de 65 à 70 mg/kg lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse. La dose de 50 mg/kg s'est révélée mortelle chez le chien. Après une seule dose, les principales cibles du méthotrexate étaient le système hématolymphopoïétique et le tube digestif.

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

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

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

Toxicité particulière : On utilise fréquemment le méthotrexate en milieu clinique à des doses s'approchant du niveau toxique et pouvant causer une grave dépression de toutes les lignées sanguines. On recommande une surveillance constante, car des signes d'ulcération gastro- intestinale et

d'hémorragie, y compris un saignement de la bouche, l'hypoplasie médullaire, en particulier en ce qui concerne les globules blancs, et l'alopécie sont des indications de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

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

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

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

17. MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. [Pr]pms-Methotrexate (Comprimés,2.5 mg) Numéro de contrôle de la présentation 285869, Monographie de produit, Pharmascience Inc.(janvier 08, 2025)
2. [Pr]Méthotrexate, Comprimés USP (Comprimés,10 mg) Numéro de contrôle de la présentation 294607, Monographie de produit, Pfizer Canada ULC.(septembre 09, 2025)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

[Pr]Auro-Methotrexate Tablets

Comprimés de méthotrexate

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Auro-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 **Auro-Methotrexate Tablets**.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- Auro-Methotrexate Tablets doit être prescrit par un votre professionnel de la santé expérimenté dans l'administration du méthotrexate.
- Auro-Methotrexate Tablets peut causer des effets secondaires graves, parfois mortelles.

Grossesse :

- Auro-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 Auro-Methotrexate Tablets pour montrer que vous n'êtes pas enceinte.
  - Si vous avez le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde et êtes enceinte, ne prenez pas Auro-Methotrexate Tablets.
  - Si vous avez un cancer et que vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte : avant de commencer à prendre Auro-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 Auro-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 Auro-Methotrexate Tablets.
- Patients de sexe masculin :
  - Ne concevez pas d'enfant pendant que vous prenez Auro-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 Auro-Methotrexate Tablets.

À quoi sert Auro-Methotrexate Tablets?

Auro-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 fonctionne Auro-Methotrexate Tablets?

Auro-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 Auro-Methotrexate Tablets agit sur les cellules inflammatoires qui causent l'enflure des articulations. L'administration Auro-Methotrexate Tablets permet de maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais ne les guérit pas. En présence de cancer, Auro-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.

Les ingrédients de Auro-Methotrexate Tablets sont?

Ingrédients médicinaux : Méthotrexate

Ingrédients non-médicinaux : Stéarate de magnésium, Amidon de maïs, Cellulose microcristalline, Polysorbate 80, Amidon prégélatinisé et Silice colloïdale anhydre

Auro-Methotrexate Tablets se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 10 mg

N'utilisez pas Auro-Methotrexate Tablets dans les cas suivants :

- 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 avez de graves problèmes rénaux ou êtes sous dialyse.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir 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 d'utiliser Auro-Methotrexate Tablets, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant

toute la durée du traitement par Auro-Methotrexate Tablets et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament.

- Vous souffrez d'un ulcère gastroduodénal 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 Auro-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 la 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 Auro-Methotrexate Tablets.
- **Sensibilité au soleil :** Auro-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 :** Auro-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 :** Auro-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 Auro-Methotrexate Tablets.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Auro-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 Auro-Methotrexate Tablets.
- **Surveillance :** Avant de commencer à prendre Auro-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 Auro-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 toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves

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

Les produits suivants pourraient également interagir avec Auro-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 pristinamycine, 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 hypoglycémiants, l'acide aminobenzoïque, les sulfamides également appelés « médicaments à base de sulfonamides ».
- les globules rouges concentrés, utilisés pour les transfusions de sang
- la PUVA-thérapie, qui est utilisée pour traiter des maladies de peau
- le médicament triamtérène, qui est un diurétique

Les aliments, notamment le lait, réduisent l'absorption Auro-Methotrexate Tablets.

Comment utiliser Auro-Methotrexate Tablets :

- Prenez toujours Auro-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 Auro-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 Auro-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 Auro-Methotrexate Tablets toutes les 12 heures pour 3 doses.
- **Pour le cancer :** la fréquence de prise Auro-Methotrexate Tablets dépend du type de cancer dont vous souffrez.
- Ne prenez pas plus, ni moins Auro-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 morte. Ne pas en prendre suffisamment risque de compromettre l'amélioration de votre état.
- Si vous prenez Auro-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.
- Auro-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 Auro-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 Auro-Methotrexate Tablets.

Dose habituelle :

On ne prescrit pas la même dose Auro-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 Auro-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 symptômes.

Emportez toujours votre médicament étiqueté avec vous, même s'il 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 Auro-Methotrexate Tablets, consultez votre professionnel de la santé. Il/elle vous dira si vous devez reprendre la dose ou attendre la prochaine dose prévue.

Effets secondaires possibles de l'utilisation Auro-Methotrexate Tablets?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Auro-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 Auro-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.

- Estomac dérangé, mal au ventre, vomissement, nausée, perte d'appétit, étourdissements, frissons et fièvre, diarrhée, 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
- Mal de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, tintement d'oreilles, douleur aux yeux, éruption cutanée, augmentation de la sensibilité aux rayons du soleil ou perte de poids inexpliquée
- Vision floue, cécité de brève durée
- Somnolence, faiblesse
- 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

Auro-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.

Auro-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.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Très fréquent			
Nausées et vomissements		✓	
Fréquent			
Problèmes gastro-intestinaux : 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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Infections : Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes		✓	
Inflammation des poumons ou dommages aux poumons : toux sèche persistante, essoufflement et fièvre		✓	
Myélosuppression (diminution du nombre de cellules sanguines) incluant : **Anémie** (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse **Leucopénie** (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes similaires à la grippe **Thrombocytopénie** (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses, plus de saignements que d'habitude après une blessure, fatigue, faiblesse		✓ ✓	✓
Peu fréquent			
Problèmes de poumons : douleur thoracique, toux, essoufflement ou fièvre			✓
Maux de tête intenses			✓
Rare			
Réaction allergique grave : 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			✓
Infection des voies urinaires : 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		✓	
Problèmes de foie : 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			✓
Insuffisance rénale / dommage aux reins (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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
foncée			
Convulsions : crises, spasmes, tremblements			✓
Lymphome (cancer des glandes lymphatiques) : gonflement indolore des glandes lymphatiques, gonflement des amygdales, fièvre, frissons, sueurs nocturnes, sensation de fatigue, démangeaisons, perte de poids inexpliquée, perte d'appétit, toux persistante/difficulté à respirer ou incapacité à respirer, et maux de tête		✓	
Lésions cardiaques : rythme cardiaque rapide, palpitations, douleur thoracique, difficulté à respirer, évanouissement			✓
Saignements gastro-intestinaux : vomissements teintés de sang, selles noires goudronneuses			✓
Inconnue			
Problèmes du système nerveux central : changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire			✓
Réactions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS : réactions allergiques) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			✓
Hémorragie pulmonaire alvéolaire : 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) 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 :

- Conserver les Auro-Methotrexate Tablets entre 15 °C et 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière. Protéger de l'humidité.
- Ne conservez pas vos médicaments s'ils sont périmés ou si vous n'en avez plus besoin.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Auro-Methotrexate Tablets :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. 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); et sur le site Web du fabricant (www.auropharma.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-648-6681.

Le présent feuillet été rédigé par Auro Pharma Inc.

Auro Pharma Inc.

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402

Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,

Canada.

Dernière révision : 28 juillet 2026