

# MONOGRAPHIE DU PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENT POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

## Pr**METOJECT<sup>MD</sup> SOUS-CUTANÉE**

Méthotrexate injectable

Solution, 7,5 mg / 0,15 mL (50 mg/mL) de méthotrexate sous forme de méthotrexate sodique, seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Solution, 10 mg / 0,2 mL (50 mg/mL) de méthotrexate sous forme de méthotrexate sodique, seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Solution, 12,5 mg / 0,25 mL (50 mg/mL) de méthotrexate sous forme de méthotrexate sodique, seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Solution, 15 mg / 0,3 mL (50 mg/mL) de méthotrexate sous forme de méthotrexate sodique, seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Solution, 17,5 mg / 0,35 mL (50 mg/mL) de méthotrexate sous forme de méthotrexate sodique, seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Solution, 20 mg / 0,4 mL (50 mg/mL) de méthotrexate sous forme de méthotrexate sodique, seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Solution, 22,5 mg / 0,45 mL (50 mg/mL) de méthotrexate sous forme de méthotrexate sodique, seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Solution de 25 mg / 0,5 mL (50 mg/mL) de méthotrexate sous forme de méthotrexate sodique, seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Norme maison

Immunosuppresseur

Medexus inc.  
35, chemin Nixon, Unité 1  
Bolton, Ontario  
L7E 1K1

Date d'approbation initiale :  
Le 17 mai 2016

Date de révision :  
Le 7 décembre, 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251944

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7. Mises en garde et précautions	11/2021
8. Effets indésirables	11/2021

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> ....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	19
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché .....	19
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>21</b>
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
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>27</b>
10.1 Mode d'action .....	27
10.3 Pharmacocinétique .....	27
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b> .....	<b>29</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>29</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>30</b>

<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>30</b>
<b>15 MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>31</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>31</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>33</b>

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

### 1 INDICATIONS

METOJECT SOUS-CUTANÉE (méthotrexate injectable) est un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) indiqué pour le traitement des affectations suivantes lorsque les interventions thérapeutiques habituelles ont échoué :

- Psoriasis grave invalidant/arthritis psoriasique
- Polyarthrite rhumatoïde sévère invalidante

En ce qui concerne le traitement du psoriasis, METOJECT SOUS-CUTANÉE ne devrait être employée que dans les cas de psoriasis grave invalidant qui ne réagissent pas aux traitements habituels, mais seulement lorsque le diagnostic a été posé à la suite d'une consultation avec un dermatologue.

#### Restrictions d'utilisation

METOJECT SOUS-CUTANÉE n'est pas indiquée pour le traitement des maladies néoplasiques.

#### 1.1 Enfants

L'efficacité et le profil d'innocuité de ce médicament n'ont pas été établis chez les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

METOJECT SOUS-CUTANÉE (méthotrexate injectable) est contre-indiquée pour :

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation ou composante de son emballage. Pour une liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale avec et sans dialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal et Populations particulières** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Grossesse : Le méthotrexate peut causer la mort fœtale et l'avortement et peut avoir des effets embryotoxiques et tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte.
- Les femmes aptes à procréer ne devraient pas amorcer un traitement par le méthotrexate jusqu'à ce que la grossesse soit exclue et devraient être bien informées des risques importants sur le fœtus si elles deviennent enceintes durant le traitement. La grossesse devrait être évitée lorsqu'un des partenaires reçoit du méthotrexate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Les mères qui allaitent : En raison du risque important de réactions indésirables chez les nourrissons allaités.
- Les patients ayant des problèmes d'alcoolisme et souffrant de maladie du foie causée par l'alcoolisme ou de toute autre maladie chronique du foie.
- Les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire.

- Les patients atteints de dyscrasie sanguine, par exemple : hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie sévère.
- Avec une anesthésie par protoxyde d'azote (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- METOJECT SOUS-CUTANÉE (méthotrexate injectable) ne devrait être prescrite que par des médecins possédant des connaissances et de l'expérience en matière de traitement immunosuppresseur en raison de la possibilité de graves réactions toxiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**).
- Utilisation durant la grossesse : le méthotrexate cause la mort fœtale et d'autres anomalies congénitales (voir la section **Populations particulières, Femmes enceintes**). Par conséquent, l'emploi est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer jusqu'à ce que la grossesse soit exclue (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- METOJECT SOUS-CUTANÉE doit être administrée **une fois par semaine seulement**. Les erreurs de posologie lors de l'emploi de METOJECT SOUS-CUTANÉE (méthotrexate injectable) peuvent entraîner de graves réactions indésirables, voire la mort.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

METOJECT SOUS-CUTANÉE doit être prescrite uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi du méthotrexate et qui comprennent bien les risques associés au traitement par le méthotrexate.

METOJECT SOUS-CUTANÉE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le méthotrexate est excrété dans une large mesure par les reins; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire d'ajuster les doses pour prévenir l'accumulation du médicament (voir **Dose recommandée et modification posologique** pour les doses initiales recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale).

L'élimination du méthotrexate est ralentie chez les patients présentant une distribution liquidienne dans le troisième espace (ascites, épanchement pleural). Ces patients nécessitent un suivi minutieux en matière de toxicité, auquel cas une réduction de la dose ou l'interruption du traitement au méthotrexate seraient indiquées.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

##### Psoriasis

Schémas posologiques de départ recommandés

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

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

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

### **Polyarthrite rhumatoïde**

Schémas posologiques de départ recommandés

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

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

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

### **Populations particulières**

**Insuffisance rénale** : METOJECT SOUS-CUTANÉE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le méthotrexate est excrété en grande partie par les reins, donc, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir l'accumulation du médicament. Le tableau ci-dessous fournit les doses de départ recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster davantage la posologie en raison de la grande variabilité pharmacocinétique entre les sujets.

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

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

**Insuffisance hépatique** : METOJECT SOUS-CUTANÉE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une maladie alcoolique du foie ou d'une autre maladie chronique du foie. Les patients

souffrant d'obésité, de diabète, de fibrose hépatique ou de stéatohépatite présentent un risque accru de lésion hépatique et de fibrose secondaire au méthotrexate, et doivent être surveillés de près.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Enfants**).

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

#### **4.3 Reconstitution**

METOJECT SOUS-CUTANÉE est disponible en seringues pré-remplies prêtes à l'emploi. Aucune reconstitution n'est nécessaire.

#### **4.4 Administration**

METOJECT SOUS-CUTANÉE est injectée **une fois par semaine**.

Normalement, le méthotrexate est administré par le professionnel de la santé. Le médecin traitant peut, dans certains cas où il le juge approprié, déléguer l'administration sous-cutanée au patient lui-même ou au soignant. Dans ces cas, les patients ou soignants doivent recevoir une formation adéquate sur comment préparer et administrer correctement METOJECT SOUS-CUTANÉE. La première injection de METOJECT SOUS-CUTANÉE devrait tout au moins être administrée sous la surveillance directe d'un médecin.

La solution METOJECT SOUS-CUTANÉE devrait être de couleur jaune à brune, limpide et sans particules. Inspecter visuellement METOJECT SOUS-CUTANÉE pour y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration. N'utilisez pas METOJECT SOUS-CUTANÉE si le sceau est brisé.

#### **4.5 Dose oubliée**

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

### **5 SURDOSAGE**

Interrompre ou réduire l'usage du médicament au moindre signe d'ulcération ou de saignement, de diarrhée ou d'une dépression marquée du système hématopoïétique. L'usage de la leucovorine est indiqué pour diminuer la toxicité et pour contrecarrer les effets d'un surdosage de méthotrexate administré par erreur. L'administration de leucovorine devrait être effectuée le plus rapidement possible. Plus l'intervalle entre l'administration de méthotrexate et de la leucovorine s'agrandit, moins cette dernière sera efficace pour contrecarrer les effets de la toxicité. La surveillance du taux de méthotrexate sérique est essentielle pour déterminer la dose et la durée optimale de l'administration de la leucovorine.

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

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

Pour la gestion d'un possible surdosage, communiquez avec votre centre antipoison régional.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique, concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution 50 mg/mL, seringues préremplies à usage unique	Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour injection

METOJECT SOUS-CUTANÉE (méthotrexate injectable) 50 mg/ml (sous forme de méthotrexate sodique) est offert en seringues préremplies à usage unique, emballées en plaquettes alvéolées.

La solution METOJECT SOUS-CUTANÉE devrait être de couleur jaune à brune, limpide et sans particules.

METOJECT SOUS-CUTANÉE est offert comme suit (la boîte et les ailettes de la seringue sont codées de la même couleur);

- \* Seringue de 1 ml contenant 0,15 ml de solution injectable équivalent à 7,5 mg de méthotrexate (gris)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,2 ml de solution injectable équivalent à 10 mg de méthotrexate (vert pâle)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,25 ml de solution injectable équivalent à 12,5 mg de méthotrexate (bleu pâle)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,3 ml de solution injectable équivalent à 15 mg de méthotrexate (violet)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,35 ml de solution injectable équivalent à 17,5 mg de méthotrexate (rose)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,4 ml de solution injectable équivalent à 20 mg de méthotrexate (rouge)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,45 ml de solution injectable équivalent à 22,5 mg de méthotrexate (vert foncé)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,5 ml de solution injectable équivalent à 25 mg de méthotrexate (bleu foncé)

Toutes les seringues sont offertes en boîtes de 1, 4 ou 12 seringues préremplies à usage unique comportant des aiguilles d'injection intégrées (calibre 27, ½ pouce, en acier inoxydable), emballées en plaquettes alvéolées.



## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

### Généralités

**METOJECT SOUS-CUTANÉE présente un potentiel de toxicité grave, pouvant être fatal.**

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

METOJECT SOUS-CUTANÉE ne devrait être employée qu'avec les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde sévère, de forme récalcitrante et invalidante ne réagissant pas aux autres formes de traitement. Des décès ont été signalés chez des patients utilisant le méthotrexate pour traiter le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. En raison de la possibilité de réactions toxiques importantes, le médecin devrait informer le patient des risques encourus et le surveiller étroitement durant le traitement.

Les effets toxiques pourraient être reliés à la fréquence et à la sévérité par rapport à la dose, ou à la fréquence d'administration, mais ceux-ci se manifestent, peu importe la dose. Puisque ces effets peuvent survenir à tout moment durant le traitement, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite des patients recevant METOJECT SOUS-CUTANÉE. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement. Lorsque de telles réactions surviennent, on doit réduire la dose ou cesser le traitement, puis prendre les mesures qui s'imposent. Au besoin, cela peut inclure l'administration de leucovorine calcique et le recours à l'hémodialyse intermittente critique à l'aide d'un dialyseur à haut débit (voir **SURDOSAGE**). La reprise potentielle du traitement par METOJECT SOUS-CUTANÉE doit être effectuée avec prudence, en tenant compte des besoins futurs en matière de médication et en faisant preuve d'une vigilance accrue pour déceler les éventuels signes de toxicité.

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

METOJECT SOUS-CUTANÉE doit être employée avec extrême prudence en présence de débilité.

### Carcinogénèse et mutagenèse

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

combinaison avec d'autres médicaments, particulièrement chez les enfants et les jeunes adultes.

Voir aussi **TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE**.

### **Gastro-intestinal**

Si des vomissements, de la diarrhée ou une stomatite entraînant la déshydratation surviennent, l'usage de METOJECT SOUS-CUTANÉE devrait être interrompu jusqu'au rétablissement. La diarrhée et la stomatite ulcéreuses nécessitent l'interruption du traitement; autrement, il y a risque d'entérite hémorragique et de décès par perforation de l'intestin. METOJECT SOUS-CUTANÉE doit être employée avec extrême prudence en présence d'ulcère gastroduodéal ou de colite ulcéreuse.

Une toxicité gastro-intestinale grave et inattendue (parfois fatale) a été signalée avec l'administration concomitante de METOJECT SOUS-CUTANÉE (généralement à forte dose) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

### **Hématologique**

METOJECT SOUS-CUTANÉE devrait être employée avec prudence chez les patients souffrant d'aplasie médullaire et ayant subi ou subissant une radiothérapie. METOJECT SOUS-CUTANÉE pourrait entraîner une dépression médullaire marquée causant l'anémie, l'anémie aplasique, la pancytopenie, la leucopénie, la neutropénie ou la thrombocytopénie. Faire preuve d'extrême prudence en cas d'utilisation du médicament chez les patients atteints d'affectation maligne ou de détérioration hématopoïétique préexistante. Durant les essais cliniques contrôlés ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde (n = 128), on a remarqué une leucopénie (GB < 3000/mm<sup>3</sup>) chez deux patients, une thrombocytopénie (plaquettes < 1 000 000/mm<sup>3</sup>) chez six patients et une pancytopenie chez deux patients.

Le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde avec METOJECT SOUS-CUTANÉE devrait être interrompu en cas de diminution significative de la numération globulaire. Les patients souffrant de granulocytopenie grave et de fièvre devraient faire l'objet d'un examen immédiatement et recevoir une antibiothérapie à large spectre par voie parentérale.

Une dépression médullaire et une anémie aplasique d'ampleur imprévue (parfois fatale) ont été signalées avec l'administration concomitante de METOJECT SOUS-CUTANÉE (généralement à forte dose) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

METOJECT SOUS-CUTANÉE comporte un potentiel d'hépatotoxicité aiguë et chronique. On remarque fréquemment une élévation des enzymes hépatiques après l'administration de METOJECT SOUS-CUTANÉE. Il ne s'agit généralement pas d'une raison pour modifier le

traitement à l'aide de METOJECT SOUS-CUTANÉE. L'élévation des enzymes hépatiques est généralement transitoire et asymptomatique et ne semble pas être un indicateur de maladie hépatique éventuelle. Des anomalies hépatiques persistantes ou une diminution de l'albumine sérique pourraient être des indicateurs de toxicité hépatique sévère. La toxicité chronique peut entraîner la mort; elle se produit généralement à la suite d'un usage prolongé (habituellement deux ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 gramme. Une biopsie du foie après un usage continu démontre souvent des changements de nature histologique. On a également signalé des cas de fibrose et de cirrhose et ces lésions pourraient ne pas être précédées par des symptômes ou une fonction hépatique anormale selon des tests en laboratoire chez les patients atteints de psoriasis. On recommande habituellement des biopsies du foie périodiques chez les patients souffrant de psoriasis et qui suivent un traitement à long terme. Des anomalies persistantes de la fonction hépatique révélées par des tests en laboratoire pourraient précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre des études auprès des patients souffrant de psoriasis, l'hépatotoxicité semblait être le résultat d'une dose totale cumulative et être aggravée par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et l'âge avancé. Aucun taux d'incidence précis n'a été déterminé; le taux de progression et la réversibilité des lésions sont inconnus. Une attention particulière est recommandée en cas de lésions au foie ou de diminution de la fonction hépatique préexistantes.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation des infections à l'hépatite B et C et, dans certains cas, la mort. Certains cas de réactivation du virus de l'hépatite B se sont produits après l'arrêt du traitement au méthotrexate. Des évaluations cliniques et en laboratoire servant à détecter les infections préexistantes aux virus de l'hépatite B et C devraient être effectuées avant d'amorcer un traitement au méthotrexate. L'usage du méthotrexate n'est pas recommandé chez les patients souffrants d'une infection au virus de l'hépatite B ou C active ou chronique.

Il est recommandé d'effectuer des tests de détection des lésions et d'évaluation de la fonction hépatique, incluant l'albumine sérique et le temps de prothrombine, chez les patients souffrant de psoriasis avant l'administration du médicament, bien que ces tests soient indiqués en cas de développement d'une fibrose ou d'une cirrhose. On ne peut détecter ces lésions qu'à l'aide d'une biopsie.

La recommandation habituelle indique d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant ou peu après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) après une dose totale cumulative de 1,5 gramme; et 3) après chaque 1 ou 1,5 gramme supplémentaire. Une fibrose ou une cirrhose modérée mène normalement à l'interruption du traitement; une fibrose légère devrait normalement nécessiter une nouvelle biopsie dans les six mois suivants. Des signes histologies moins sévères comme une modification des tissus adipeux et une légère inflammation de la porte sont relativement fréquents avant le début du traitement. Bien que ces changements légers ne soient généralement pas suffisants pour éviter ou interrompre l'usage du méthotrexate, on recommande de faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament.

L'expérience clinique liée aux maladies du foie chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais on devrait s'attendre aux mêmes facteurs de risques. Les tests de fonction hépatique sont également peu fiables pour prédire les changements histologiques au sein de cette population.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé à la première utilisation du méthotrexate et la durée accrue du traitement ont été mentionnés comme facteurs de risques

d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes de la fonction hépatique révélées par des tests en laboratoire pourraient précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des tests de fonction hépatique devraient être effectués au début du traitement et à intervalles de 4 à 8 semaines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant un traitement au méthotrexate. On devrait effectuer une biopsie du foie prétraitement chez les patients avec des antécédents de consommation d'alcool excessive, dont les valeurs de départ de la fonction hépatique étaient anormales ou qui souffrent d'une infection chronique au virus de l'hépatite B ou C. Durant le traitement, on devrait effectuer une biopsie du foie si l'on obtient des résultats de fonction hépatique anormaux de manière continue ou si l'on remarque une diminution de l'albumine sérique sous les valeurs normales (dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde bien maîtrisée).

Si les résultats de la biopsie du foie présentent de légers changements (I, II ou IIIa sur l'échelle de Roenigk), il est possible de continuer le traitement à l'aide de METOJECT SOUS-CUTANÉE en effectuant un suivi du patient selon les recommandations énumérées ci-dessus. On devrait cesser l'utilisation de METOJECT SOUS-CUTANÉE chez tout patient dont les résultats de la fonction hépatique sont constamment anormaux, qui refuse de subir une biopsie du foie ou dont les résultats de biopsie démontrent des changements modérés à sévères (IIIb ou IV sur l'échelle de Roenigk).

Il existe une expérience combinée signalée chez 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant subi des biopsies du foie avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1 500 mg) et chez 714 patients ayant subi une biopsie durant le traitement seulement. On a signalé seulement 64 (7 %) cas de fibrose et 1 (0.1 %) cas de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 d'entre eux étaient considérés comme étant légers. La teinture de réticuline est beaucoup plus sensible à la fibrose précoce et son utilisation pourrait être la cause de l'augmentation de ces chiffres. On ignore si une utilisation prolongée pourrait augmenter ces risques.

### **Immunitaire**

METOJECT SOUS-CUTANÉE devrait être employée avec une extrême prudence en présence d'une infection active et est généralement contre-indiquée chez les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire.

Le méthotrexate peut provoquer la réactivation d'autres infections chroniques inactives (par exemple herpès zoster, tuberculose) en plus de l'hépatite B ou C chronique (voir **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**).

L'immunisation pourrait être inefficace lors de l'administration concomitante d'un traitement au méthotrexate. L'immunisation sous forme de vaccins à virus vivants n'est généralement pas recommandée. Des cas d'infections disséminées au virus de la vaccine à la suite d'une immunisation au virus de la variole ont été signalés chez des patients traités au méthotrexate. Des cas d'hypogammaglobulinémie ont rarement été signalés.

### **Surveillance et tests en laboratoire**

#### **Généralités :**

Les patients suivant un traitement au méthotrexate devraient être informés des signes et symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'un suivi minutieux afin de détecter les effets toxiques rapidement. L'évaluation de départ devrait comprendre une formule sanguine complète (FSC) avec numération plaquettaire différentielle, mesure des enzymes hépatiques, mesure de la fonction rénale et une radiographie du thorax. Durant le traitement de la polyarthrite

rhumatoïde et du psoriasis, on recommande la surveillance des paramètres suivants : hématologie chaque mois, puis mesure du niveau d'enzymes hépatiques et évaluation de la fonction rénale tous les mois ou deux mois.

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

### **Hépatique :**

On ne recommande pas de pratiquer une biopsie du foie de manière systématique avant le début du traitement par METOJECT SOUS-CUTANÉE. Des tests de fonction hépatique devraient être effectués avant le début du traitement avec METOJECT SOUS-CUTANÉE et devraient être répétés régulièrement pendant la durée du traitement. Le lien entre les résultats anormaux aux tests de fonction hépatique et la fibrose ou la cirrhose n'a pas été établi. Des anomalies passagères lors de tests de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration de METOJECT SOUS-CUTANÉE et une modification du traitement au méthotrexate n'est généralement pas nécessaire. Des anomalies persistantes lors de tests de la fonction hépatique avant l'administration ou la diminution de l'albumine sérique pourraient constituer un signe d'hépatotoxicité sévère et nécessitent un examen.

### **Respiratoire :**

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

### **Surveillance du taux sérique :**

La surveillance du taux de méthotrexate sérique peut considérablement réduire le risque de toxicité et de décès lié au méthotrexate.

Les patients susceptibles aux affectations suivantes sont prédisposés à présenter une concentration de méthotrexate sanguin élevée et devraient bénéficier d'un suivi systématique : épanchement pleural, ascites, obstruction du tractus gastro-intestinal, traitement antérieur au cisplatine, déshydratation, acidurie et atteinte de la fonction rénale.

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

La surveillance de la concentration de méthotrexate devrait comprendre l'évaluation du taux de méthotrexate après 24, 48 et 72 heures, ainsi que l'évaluation du taux de diminution de la concentration de méthotrexate (pour déterminer la durée de l'administration de leucovorine).

### **Neurologique**

Des cas d'encéphalopathie/de leucoencéphalopathie ont été rapportés chez des patients oncologiques recevant un traitement par méthotrexate et ne peuvent être exclus dans le cas d'un traitement par méthotrexate dans des indications non oncologiques, car il existe également des rapports de leucoencéphalopathie chez des patients ayant reçu de faibles doses (jusqu'à 25 mg/semaine) de traitement par méthotrexate pour la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.

L'arrêt du traitement par METOJECT SOUS-CUTANÉE n'entraîne pas toujours une guérison complète.

Un syndrome neurologique aigu transitoire a été observé chez les patients dont le régime posologique était élevé. Les manifestations de cette affection neurologique pourraient inclure des troubles comportementaux, des signes sensorimoteurs, comme une cécité transitoire et des réflexes anormaux. La cause exacte est inconnue.

Des cas de réactions neurologiques sévères allant des maux de tête à la paralysie, au coma et aux symptômes rappelant un accident vasculaire cérébral ont été signalés majoritairement chez les jeunes et les adolescents recevant un traitement au méthotrexate en combinaison avec la cytarabine.

### **Rénal**

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale avec et sans dialyse (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION- Populations particulières**). Le traitement par le méthotrexate chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée devrait être effectué avec extrême prudence et à des doses réduites, puisque la dysfonction rénale peut prolonger l'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate peut entraîner une atteinte rénale qui pourrait provoquer une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est principalement causée par la précipitation de méthotrexate et de 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Porter une attention soutenue à la fonction rénale, plus particulièrement à l'adéquation de l'hydratation, à l'alcalinisation de l'urine et aux niveaux de méthotrexate sérique et de créatinine, est essentiel à l'administration du traitement en toute sécurité.

On a fait état de néphrite lors de la coadministration avec une anesthésie par protoxyde d'azote chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**).

### **Respiratoire**

Les maladies respiratoires causées par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constituent des lésions potentiellement dangereuses qui peuvent survenir en tout temps durant le traitement et qui ont été signalées à doses faibles. Elles ne sont pas toujours complètement réversibles et des décès ont été signalés. Les symptômes pulmonaires (particulièrement la toux sèche sans expectoration) ou une pneumonie non infectieuse durant le traitement par le méthotrexate pourraient être le signe de lésions potentiellement dangereuses et nécessitent l'interruption du traitement de même qu'un examen approfondi. Bien que cliniquement variable, le patient classique souffrant d'une maladie pulmonaire provoquée par l'usage du méthotrexate présente une fièvre, de la toux, de la dyspnée, une hypoxémie et une infiltration visible sur une radiographie du thorax; la possibilité d'une infection (y compris la pneumonie) doit être écartée. Ces lésions peuvent survenir à n'importe quelle dose.

Une hémorragie alvéolaire diffuse a été rapportée avec le méthotrexate. Cet effet peut également être associé avec une vasculite ou d'autres comorbidités. Lorsqu'une hémorragie alvéolaire diffuse est soupçonnée, on doit rapidement procéder à des examens plus approfondis pour confirmer le diagnostic.

Une pneumonie (qui peut parfois mener à une insuffisance respiratoire) peut se déclarer. Des infections opportunistes pouvant entraîner la mort, particulièrement la pneumonie causée par

*Pneumocystis jiroveci*, peuvent survenir durant le traitement par METOJECT SOUS-CUTANÉE. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'infection *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.

## **Santé sexuelle**

### *Fertilité :*

On a signalé que le méthotrexate causait une altération de la fertilité, une oligospermie, une dysfonction menstruelle et une aménorrhée chez les humains, pendant le traitement et pour une courte période de temps après l'abandon.

### *Reproduction :*

Le méthotrexate peut provoquer une embryotoxicité, un avortement et des anomalies fœtales chez les êtres humains. Il faut donc discuter des risques possibles d'effets sur la reproduction, les pertes de grossesses et les malformations congénitales avec les hommes et les femmes en âge de procréer. L'absence de grossesse doit être confirmée avec d'utiliser METOJECT SOUS-CUTANÉE. Lorsque des femmes sexuellement matures sont traitées, on doit s'assurer d'utiliser une méthode de contraception efficace tout au long du traitement et pendant au moins six mois à un an après la fin du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes**).

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour les indications non-oncologiques. Si la grossesse survient pendant le traitement avec le méthotrexate ou au cours des six mois à un an suivant l'arrêt du traitement, on doit aviser la patiente des risques d'effets nocifs pour l'enfant en lien avec le traitement. Des examens par ultrasons devraient être effectués pour confirmer le développement normal du fœtus.

Dans les études sur les animaux, le méthotrexate a démontré une toxicité reproductive, surtout pendant le premier trimestre. Le méthotrexate s'est avéré être tératogène chez l'humain; on a signalé des morts fœtales, des fausses couches et/ou des anomalies congénitales (p. ex. crânioculaires, cardiovasculaires, ou touchant le système nerveux central et les extrémités). Le méthotrexate est un puissant tératogène chez l'humain dont l'exposition en cours de grossesse accroît le risque d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérin et de malformations congénitales. Le risque d'effets sur la reproduction devrait être discuté avec les patients, hommes et femmes, qui prennent METOJECT SOUS-CUTANÉE.

## **Peau**

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

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

## **7.1 Populations particulières**

### 7.1.1 Femmes enceintes

METOJECT SOUS-CUTANÉE est contre-indiquée chez les patientes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). METOJECT SOUS-CUTANÉE peut causer la mort fœtale et l'avortement, et peut avoir des effets embryotoxiques et tératogènes lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. Le risque d'effets sur la reproduction devrait être discuté avec les patients, hommes et femmes, qui prennent METOJECT SOUS-CUTANÉE.

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

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

### 7.1.2 Allaitement

En raison de la possibilité de réactions indésirables sévères au méthotrexate chez les nourrissons allaités, l'usage de METOJECT SOUS-CUTANÉE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

### 7.1.3 Enfants

L'efficacité et le profil d'innocuité de ce médicament n'ont pas été établis chez les enfants.

### 7.1.4 Personnes âgées

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

### 7.1.5 Insuffisance rénale

METOJECT SOUS-CUTANÉE est contre-indiquée chez les patients atteints de grave insuffisance rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION- Populations particulières**).

### 7.1.6 Insuffisance hépatique

METOJECT SOUS-CUTANÉE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'alcoolisme, de maladie alcoolique du foie ou d'autres maladies chroniques du foie.



## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

En général, l'incidence et la gravité des effets secondaires aigus sont reliées à la dose, la fréquence d'administration, ainsi que la durée d'exposition à un taux de méthotrexate sanguin élevé dans les organes ciblés. Les réactions les plus graves sont abordées dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. On devrait également consulter cette section lors de la recherche d'information sur les effets indésirables du méthotrexate.

Les réactions indésirables les plus fréquentes comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, la nausée et des malaises abdominaux. D'autres effets indésirables moins fréquents incluent des malaises, de la fatigue, des frissons et de la fièvre, des vertiges et une diminution de la résistance aux infections.

### Effets indésirables au médicament selon le système organique

#### Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Leucopénie, anémie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose et épisodes d'aplasie médullaire sévère, troubles lymphoprolifératifs.

#### Troubles cardiaques

Péricardite, épanchement péricardique et tamponnade péricardique.

#### Troubles de la vision

Perturbations visuelles et rétinopathie.

#### Troubles gastro-intestinaux

Stomatite, dyspepsie, nausée, perte d'appétit, aphtes, diarrhée, pharyngite, entérite, vomissements, ulcères gastro-intestinaux, hématomèse, hématorrhée et mégacolon toxique.

#### Troubles généraux et affectations au site d'injection

Réactions allergiques, choc anaphylactique, vascularite allergique, fièvre, conjonctivite, infection, sepsie, trouble de la cicatrisation, hypogammaglobulinémie et affectations locales (formation d'un abcès stérile, lipodystrophie) au site d'injection à la suite de l'administration intramusculaire ou sous-cutanée.

#### Troubles hépatobiliaires

Taux élevé de transaminases, cirrhose, fibrose, dégénérescence graisseuse du foie, diminution de l'albumine sérique, hépatite aiguë et insuffisance hépatique.

#### Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie, agranulocytose et épisodes d'aplasie médullaire sévère, troubles lymphoprolifératifs.

#### Troubles cardiaques

Péricardite, épanchement péricardique et tamponnade péricardique.

#### Troubles de la vision

Perturbations visuelles et rétinopathie.

### Troubles gastro-intestinaux

Stomatite, dyspepsie, nausée, perte d'appétit, aphtes, diarrhée, pharyngite, entérite, vomissements, ulcères gastro-intestinaux, hématomèse, hématorrhée et mégacolon toxique.

### Troubles généraux et affectations au site d'injection

Réactions allergiques, choc anaphylactique, vascularite allergique, fièvre, conjonctivite, infection, sepsie, trouble de la cicatrisation, hypogammaglobulinémie et affectations locales (formation d'un abcès stérile, lipodystrophie) au site d'injection à la suite de l'administration intramusculaire ou sous-cutanée.

### Troubles hépatobiliaires

Taux élevé de transaminases, cirrhose, fibrose, dégénérescence graisseuse du foie, diminution de l'albumine sérique, hépatite aiguë et insuffisance hépatique.

### Troubles métaboliques et nutritionnels

Apparition précoce du diabète sucré.

### Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Arthralgie, myalgie et ostéoporose, ostéonécrose de la mâchoire (secondaires aux troubles lymphoprolifératifs).

### Néoplasmes bénins, malins et non spécifiques (incluant les kystes et les polypes).

Lymphome/syndrome lymphoprolifératif : on a fait état de cas individuels de lymphome et de syndrome lymphoprolifératif, qui pour plusieurs d'entre eux, se sont résorbés lorsqu'on a mis fin au traitement par le méthotrexate.

### Troubles du système nerveux

Maux de tête, fatigue, somnolence, vertiges, confusion, dépression, troubles de la vision, douleur, asthénie ou paresthésie/hypoesthésie, modification du goût (goût métallique), convulsions, méningisme, paralysie et leucoencéphalopathie.

### Troubles rénaux et urinaires

Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale grave, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a également observé une protéinurie.

### Troubles du système reproducteur et des glandes mammaires

Inflammation et ulcération vaginales, perte de libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, trouble du cycle menstruel et écoulement vaginal.

### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent liée à l'éosinophilie, les symptômes indiquant la présence de lésions pulmonaires sévères (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche sans expectoration, essoufflement et fièvre, fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, essoufflement, asthme bronchique, épanchement pleural, épistaxis, et hémorragie alvéolaire diffuse.

### Troubles de la peau et des structures cutanées

Exanthème, érythème, prurit, photosensibilité, perte de cheveux, augmentation des nodules rhumatismaux, zona, vascularite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire, augmentation de la pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique

(syndrome de Lyell), augmentation des changements de la pigmentation des ongles, paronychie aiguë, furonculose et télangiectasie.

#### Troubles vasculaires

Hypotension et manifestations thromboemboliques.

### **Autres effets indésirables du médicament**

#### **Effets indésirables signalés lors du traitement de la polyarthrite rhumatoïde**

Incidence de plus de 10 % : augmentation des enzymes hépatiques 15 % et nausées et vomissements 10 %.

Incidence de 3 % à 10 % : stomatite, thrombocytopénie.

Incidence de 1 % à 3 % : éruption cutanée, prurit, dermatite, alopecie, diarrhée, vertiges, leucopénie et pancytopénie.

#### **Réactions indésirables lors du traitement du psoriasis**

Les taux de réactions indésirables signalés sont très similaires à ceux signalés lors des études sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Des plaques de psoriasis douloureuses font rarement leur apparition.

### **8.2 Effets indésirables des essais cliniques**

Sans objet.

### **8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques**

Sans objet.

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

Les résultats hématologiques et biologiques anormaux sont abordés dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Suivis et tests en laboratoire.**

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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

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

**Tableau 3 - Effets indésirables observés après la mise en marché**

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Infections (y compris septicémie fatale); pneumonie; pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> ; nocardiose; histoplasmose; cryptococcose; zona; hépatite herpétique; herpès disséminé; infection à cytomégalovirus (y compris la pneumonie à cytomégalovirus); réactivation de l'infection à hépatite B ou d'une autre infection chronique inactive; Aggravation de l'infection de l'hépatite C
Troubles du système sanguin et lymphatique	Agranulocytose; pancytopénie; leucopénie; neutropénie; lymphadénopathie et syndrome lymphoprolifératif (y compris réversible); éosinophilie; anémie mégaloblastique; thrombose de la veine rénale; lymphome; anémie aplasique; hypogammaglobulinémie
Troubles du système nerveux	Hausse de la pression du liquide céphalorachidien; neurotoxicité; arachnoïdite; paraplégie; stupeur; ataxie; démence; étourdissements; paresthésie; méningite aseptique aiguë; encéphalopathie/ leucoencéphalopathie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Maladie pulmonaire interstitielle chronique; alvéolite; dyspnée; douleur thoracique; hypoxie; toux; épanchement pleural
Troubles gastro-intestinaux	Perforation intestinale; péritonite non infectieuse; glossite, nausée, pancréatite; douleur abdominale; ulcères et saignements gastro-intestinaux; gingivite
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique; anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation des taux d'ALAT, d'ASAT, de phosphatase alcaline et de bilirubine)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux; dermatite; pétéchie, nécrose au point d'injection; ulcère cutané; réactions cutanées locales au point d'injection (comme sensation de brûlure, érythème, enflure, décoloration, prurit, démangeaisons sévères, douleur)
Troubles de l'appareil locomoteur, des tissus conjonctifs et des os	Ostéonécrose; fracture de stress
Troubles rénaux et urinaires	Protéinurie
Grossesse, puerpéralité et périnatalité	Mort fœtale, avortement
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Dysfonctionnement urogénital

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Troubles d'ordre général et réactions au point d'injection	Pyrexie; frissons; malaise; fatigue; réactions anaphylactiques, enflure/œdème à des points autres que le point d'injection; asthénie
Troubles endocriniens	Diabète
Troubles ophtalmologiques	Cécité passagère/perde de vision
Troubles psychiatriques	Altérations de l'humeur

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

L'emploi d'anesthésie par protoxyde d'azote et de méthotrexate est contre-indiqué (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

### 9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation d'alcool avec METOJECT SOUS-CUTANÉE est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas été spécifiquement étudiés.

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

*Les médicaments énumérés ci-dessous sont présentés en fonction des cas rapportés ou des études liés aux interactions médicamenteuses, ou des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction (p. ex. les médicaments énumérés dans les contre-indications).*

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
------------------------	--------------------	-------	----------------------

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	É, ÉC	L'administration concomitante d'AINS et d'un traitement par méthotrexate à forte dose a été signalée comme pouvant élever et prolonger les taux sériques de méthotrexate, entraînant des décès dus à une toxicité hématologique (notamment une suppression de la moelle osseuse et une anémie aplasique) et gastro-intestinale sévère. Ces médicaments ont été signalés comme réduisant la sécrétion tubulaire du méthotrexate, dans un modèle animal, et peuvent renforcer sa toxicité en augmentant les niveaux de méthotrexate.	Les AINS ne doivent pas être administrés avant ou en même temps que des doses élevées de méthotrexate.  Il faut faire preuve de prudence lorsque des AINS et des salicylates sont administrés en même temps que des doses plus faibles de METOJECT SOUS-CUTANÉE. Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate, la possibilité d'une toxicité accrue par l'utilisation concomitante d'AINS, y compris les salicylés, n'a pas été entièrement explorée. Malgré les interactions potentielles, les études sur le méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'utilisation concomitante de régimes posologiques constants d'AINS sans problèmes apparents.
Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)	T	L'utilisation combinée du méthotrexate avec de l'or, de la pénicillamine, de l'hydroxychloroquine ou de la sulfasalazine n'a pas été étudiée et	Utiliser avec précaution.

		peut augmenter l'incidence des effets indésirables.	
Concentré de globules rouges	É, ÉC	Les patients recevant une perfusion de méthotrexate pendant 24 heures et des transfusions ultérieures ont montré une toxicité accrue résultant probablement de concentrations sériques élevées et prolongées de méthotrexate.	Il convient d'être prudent lorsque des concentrés de globules rouges et METOJECT SOUS-CUTANÉE sont administrés simultanément.
Ciprofloxacine	T	Le transport tubulaire rénal est diminué par la ciprofloxacine.	L'utilisation de METOJECT SOUS-CUTANÉE avec ce médicament doit être surveillée attentivement.
Radiothérapie		Le méthotrexate administré en concomitance avec la radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.	Utiliser avec précaution.
Mercaptopurine	T	Le méthotrexate augmente les taux plasmatiques de la mercaptopurine.	L'association de METOJECT SOUS-CUTANÉE et de la mercaptopurine peut donc nécessiter un ajustement de la dose.
Léflunomide	T	Le méthotrexate en association avec le léflunomide peut augmenter le risque de pancytopenie.	Utiliser avec précaution.
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques comme la sulfonilurée, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides, certains antibiotiques, dont la pénicilline, la tétracycline, la	T	Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et la toxicité peut être augmentée en raison du déplacement par d'autres médicaments fortement liés.	Utiliser avec précaution.

pristinamycine, le probénécide et le chloramphénicol.			
Probénécide	T	Le transport tubulaire rénal est également diminué par le probénécide.	L'utilisation de METOJECT SOUS-CUTANÉE avec ce médicament doit être surveillée attentivement.
Médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine	T	Bien que cela ne soit pas documenté, d'autres médicaments néphrotoxiques pourraient théoriquement augmenter la toxicité de METOJECT SOUS-CUTANÉE en diminuant son élimination.	Utiliser avec précaution.
Pénicilline et sulfamides	É, ÉC, T	Les pénicillines et les sulfamides peuvent réduire la clairance rénale de METOJECT SOUS-CUTANÉE; une toxicité hématologique et gastro-intestinale a été observée en association avec METOJECT SOUS-CUTANÉE.	Utiliser avec précaution.
Les antibiotiques oraux comme la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre	É, T	Les antibiotiques oraux peuvent diminuer l'absorption intestinale de METOJECT SOUS-CUTANÉE ou interférer avec la circulation entéro-hépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme du médicament par les bactéries.  Par exemple : La néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption de METOJECT SOUS-CUTANÉE, alors que la kanamycine augmente l'absorption de METOJECT SOUS-CUTANÉE.  On a signalé que le triméthoprime/sulfaméthoxazole augmentait rarement la suppression de la moelle osseuse chez les patients recevant METOJECT SOUS-CUTANÉE,	Utiliser avec précaution.



		probablement par une diminution de la sécrétion tubulaire et/ou un effet antifolate additif.	
Théophylline	T	METOJECT SOUS-CUTANÉE peut diminuer la clairance de la théophylline.	Les niveaux de théophylline doivent être surveillés en cas d'utilisation simultanée avec METOJECT SOUS-CUTANÉE
Vitamines comme l'acide folique ou l'acide folinique	T	<p>Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent diminuer les réponses au METOJECT SOUS-CUTANÉE administré par voie systémique.</p> <p>Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique ou l'acide folinique peut réduire les toxicités du méthotrexate telles que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie et l'élévation des enzymes hépatiques.</p> <p>Les états de carence en folates peuvent augmenter la toxicité du METOJECT SOUS-CUTANÉE.</p>	Avant de prendre un supplément de folates, il est conseillé de vérifier le taux de B12, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, car l'administration de folates peut masquer les symptômes d'une carence en B12.
Hépatotoxines	É	Le potentiel d'augmentation de l'hépatotoxicité lorsque METOJECT SOUS-CUTANÉE est administré avec d'autres agents hépatotoxiques n'a pas été évalué. Cependant, une hépatotoxicité a été rapportée dans de tels cas.	Les patients recevant un traitement concomitant avec METOJECT SOUS-CUTANÉE et d'autres agents potentiellement hépatotoxiques (par exemple, leflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) doivent être étroitement surveillés pour détecter un éventuel risque accru d'hépatotoxicité.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	É, ÉC	Des rapports de cas et des études pharmacocinétiques de population publiées suggèrent que l'utilisation concomitante de certains IPP, tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, avec le méthotrexate (principalement à forte dose), peut élever et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite l'hydrométhotrexate, entraînant éventuellement des toxicités du méthotrexate. Dans deux de ces cas, un retard dans l'élimination du méthotrexate a été observé lorsque le méthotrexate à forte dose a été co-administré avec des IPP, mais n'a pas été observé lorsque le méthotrexate a été co-administré avec la ranitidine. Cependant, aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec la ranitidine n'a été réalisée.	Faire preuve de prudence lors de l'administration de méthotrexate à forte dose à des patients recevant un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP). L'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate à forte dose doit être évitée, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.
Amiodarone	É	L'administration d'amiodarone à des patients recevant un traitement au méthotrexate pour le psoriasis a induit des lésions cutanées ulcérées	
Diurétiques	É	Une suppression de la moelle osseuse et une diminution des taux de folates ont été décrites lors de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.	
Thérapie au psoralène et aux rayons ultraviolets (PUVA)	É	Un cancer de la peau a été signalé chez quelques patients atteints de psoriasis recevant un traitement concomitant de méthotrexate et de PUVA thérapie (méthoxalène et lumière ultraviolette).	
Protoxyde d'azote	É	L'utilisation de l'anesthésie au protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, entraînant une toxicité accrue telle	En cas de co-administration accidentelle, cet effet peut être réduit par l'utilisation de la

		qu'une myélosuppression grave et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (avec l'administration intrathécale de méthotrexate) et une néphrite (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal).	leucovorine de secours.
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est diminuée par la nourriture et plus particulièrement les produits laitiers.

### 9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

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

### 9.7 Interactions entre le médicament et les tests de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste du folate.

Le méthotrexate démontre une activité immunodépressive. Cela pourrait être causé par l'inhibition de la multiplication des lymphocytes. Les mécanismes d'action du médicament dans le cadre de la gestion de la polyarthrite rhumatoïde sont inconnus, bien que les mécanismes suggérés incluent les effets immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires.

### 10.2 Pharmacodynamique

Le méthotrexate interfère avec la synthèse, la réparation et la réplication cellulaire de l'ADN. Les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules foetales, les muqueuses buccales et intestinales et les cellules de la vessie sont en général plus sensibles à cet effet du méthotrexate.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate montre une bonne efficacité globale sur les signes et les symptômes, l'inhibition des dommages structurels et la préservation de la fonction avec une sécurité acceptable et gérable. Les effets sur le gonflement et la sensibilité des articulations peuvent être observés dès trois à six semaines.

Dans le cas du traitement du psoriasis, le taux de production des cellules épithéliales de la peau augmente de manière plus significative que pour la peau normale. Cette différence en matière de taux de prolifération constitue la base de l'utilisation du méthotrexate pour maîtriser le psoriasis.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption :

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

#### **Distribution :**

Le méthotrexate sérique est environ 50 % lié aux protéines. Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution initial est d'environ 0,13 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration orale ou parentérale.

#### **Métabolisme :**

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

#### **Élimination :**

L'excrétion rénale est la voie d'élimination principale et dépend de la dose et de la voie d'administration. L'excrétion des doses quotidiennes uniques est effectuée par les reins, pour une quantité de 80 % à 90 % dans les 24 premières heures. Les doses quotidiennes répétées entraînent des concentrations sériques plus élevées et une certaine rétention du méthotrexate pour chaque période de 24 heures, ce qui peut causer une accumulation du médicament dans les tissus. Les cellules du foie semblent retenir une certaine quantité du médicament durant de longues périodes, même après une dose unique. Le méthotrexate est retenu en présence d'une atteinte de la fonction rénale et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les tissus dans de telles conditions. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration orale ou parentérale.

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

Le taux de clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement à de fortes doses.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

#### ***Allaitement***

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

#### ***Insuffisance rénale***

Puisque l'excrétion rénale du méthotrexate est la principale voie d'élimination avec 80 % à 90 % des doses quotidiennes uniques de méthotrexate excrétées par les reins en dedans de 24 heures,

en présence d'une fonction rénale altérée, le méthotrexate est retenu et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les cellules tissulaires. Ainsi, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir une accumulation du médicament.

### ***Insuffisance hépatique***

L'excrétion hépatique du méthotrexate est une voie d'élimination mineure. Toutefois, les cellules hépatiques semblent retenir certaines quantités du médicament pour de longues périodes, même après une seule dose thérapeutique. Une attention particulière est indiquée en présence de lésions hépatiques préexistantes ou d'insuffisance de la fonction hépatique.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver dans un endroit sécuritaire hors de portée des enfants.

Conserver METOJECT SOUS-CUTANÉE entre 15 et 25 °C. Conserver à l'écart de la chaleur et dans sa boîte d'origine pour la protéger de la lumière. Éviter le gel.

Toute quantité non utilisée de METOJECT SOUS-CUTANÉE doit être éliminée conformément aux réglementations locales relatives aux médicaments dangereux. Les seringues doivent être jetées après usage dans un récipient adapté.

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **Généralités**

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

### **Manipulation et élimination sécuritaires**

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

#### ***Manipulation***

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

Tout membre du personnel en soins de santé ou toute soignante qui serait enceinte ou qui allaiterait ne devrait ni manipuler ni administrer METOJECT SOUS-CUTANÉE.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

**Nom propre :** Méthotrexate

**Nom chimique :** Méthotrexate

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

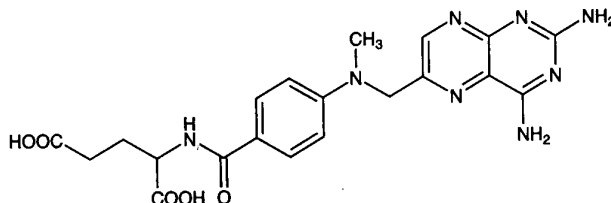
Améthoptérine

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

Acide 4-amino-10-méthylfolique

**Formule et masse moléculaires :** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (454,45 g/mol)

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :**

Poudre cristalline jaune à brun orangé. Ne contient pas plus de 12 % d'eau. Le méthotrexate est un mélange d'acide 4-amino-10-méthylfolique et de composés étroitement apparentés équivalents à au moins 94,0 % de C<sub>20</sub> H<sub>22</sub> N<sub>8</sub> O<sub>5</sub> calculé selon la base anhydre. La solution parentérale est préparée à l'aide du sel sodique, mais l'activité est toujours exprimée selon l'acide.

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

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

## 15 ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée disponible.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** La toxicité aiguë (DL<sub>50</sub>) du méthotrexate chez les souris est de 65 à 70 mg/kg par voie intraveineuse et de 45 à 90 mg/kg par voie intrapéritonéale.

La toxicité orale aiguë (DL<sub>50</sub>) chez les rats est de 317 mg/kg, de 58 mg/kg par voie sous-cutanée et de 80 à 464 mg/kg par voie intrapéritonéale.

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

Le méthotrexate est souvent employé en milieu clinique en doses presque toxiques entraînant une grave diminution de toutes les composantes cellulaires sanguines. Une surveillance constante est recommandée et les signes d'ulcération gastro-intestinale et de saignement, incluant les saignements buccaux, d'aplasie médullaire, plus particulièrement des globules blancs, ainsi que l'alopecie sont des signes de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

La toxicité causée par le méthotrexate à la moelle osseuse et à l'épithélium gastro-intestinal ne dépend pas tant de la dose que de la durée de l'exposition de ces organes au médicament et de sa concentration extracellulaire (plasmatique). En ce qui concerne la moelle osseuse et le tractus gastro-intestinal, on a déterminé que le facteur de temps critique était de 42 heures et que la concentration plasmatique critique était de  $2 \times 10^{-8}$ M. On doit surpasser ces deux facteurs pour remarquer l'effet toxique sur ces organes.

Les doses de méthotrexate entraînant une hausse de la concentration plasmatique au-dessus de  $2 \times 10^{-8}$ M durant plus de 42 heures seront toxiques autant pour la moelle osseuse que pour le tractus gastro-intestinal. On peut réduire cette toxicité à l'aide d'une administration appropriée de leucovorine calcique.

Le méthotrexate peut être hépatotoxique, particulièrement à fortes doses durant un traitement prolongé. Des cas d'atrophie hépatique, de nécrose, de cirrhose, de stéatose hépatique et de fibrose périporte ont été signalés.

**Carcinogénicité** : Dans une étude de 22 mois sur la cancérogénicité chez des rats ayant reçu du méthotrexate à des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/kg/jour, 5 jours/semaine, une semaine sur deux, peu ou pas d'effet du médicament a été observé. Comme les études conventionnelles de cancérogénicité n'ont pas été réalisées et que les données des études de toxicité chronique chez les rongeurs sont incohérentes, le méthotrexate est considéré comme non classable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

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

**Toxicologie de la reproduction et du développement** : Aucune étude de toxicologie de la reproduction n'a été réalisée. Les études animales montrent que le méthotrexate altère la fertilité, est embryotoxique et tératogène.

Des données sont disponibles concernant les risques pour la grossesse et la fertilité chez l'homme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Femmes enceintes**).

**Toxicologie spéciale** : Aucune étude de toxicologie spéciale n'a été réalisée.

**Toxicité juvénile** : Aucune étude de toxicologie juvénile n'a été réalisée.