

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**COMPRIMÉS DE MÉTHOTREXATE, USP

10 mg (sous forme de méthotrexate)

Antimétabolite et antirhumatismal

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

Date de révision :  
12 septembre 2019

**Numéro de contrôle de la présentation : 224778**

## **TABLE DES MATIÈRES**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                           | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....                               | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....  | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                     | 5         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....   | 15        |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                      | 19        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....  | 23        |
| SURDOSAGE.....  | 27        |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                           | 28        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....  | 31        |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....                        | 31        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....               | 32        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                    | <b>33</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                    | 33        |
| ESSAIS CLINIQUES .....  | 34        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....   | 35        |
| TOXICOLOGIE .....   | 37        |
| RÉFÉRENCES .....  | 39        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>           | <b>44</b> |

## Pr **COMPRIMÉS DE MÉTHOTREXATE, USP**

10 mg (sous forme de méthotrexate)

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

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme posologique et concentration</b> | <b>Ingrédients non médicamenteux</b>   |
|------------------------------|---|--|
| Orale                        | Comprimés à 10 mg                         | Lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium, polysorbate 80, cellulose microcristalline et amidon prégélatiné (Prejel PA5). |

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

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

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

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

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

Dans le traitement du psoriasis, l'emploi de Comprimés de méthotrexate, USP 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.

**Gériatrie (≥ 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 hépatiques et rénales ainsi que les réserves de folate sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

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

**CONTRE-INDICATIONS**

Comprimés de méthotrexate, USP est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et ne devrait être employé dans le traitement de maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.
- chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse.
- chez les mères allaitantes.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, d'une maladie du foie liée à l'alcoolisme ou d'une autre maladie chronique du foie.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'une évidence visible ou en laboratoire de syndromes immunodéficients.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes, comme l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombocytopénie ou l'anémie importante.
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et Populations particulières**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**).

- en cas d'anesthésie par protoxyde d'azote (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Seuls les médecins ayant des connaissances pertinentes et de l'expérience sur le traitement par un antimétabolite sont habilités à employer Comprimés de méthotrexate, USP en raison des possibilités de réactions toxiques graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- On a signalé des cas de morts fœtales ou d'anomalies congénitales attribuables au méthotrexate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes** ci-dessous). L'emploi du méthotrexate est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### Généralités

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

À cause des possibilités de réactions toxiques graves (qui peuvent être mortelles), Comprimés de méthotrexate, USP ne doit être employé que pour le traitement de maladies néoplasiques indiquées ou en présence de formes 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 Comprimés de méthotrexate, USP. La plupart des réactions adverstes sont réversibles si elles sont détectées tôt. Lorsque de telles réactions apparaissent, on doit réduire la dose du médicament ou cesser le traitement et apporter des mesures correctrices. Ces mesures peuvent comprendre au besoin l'emploi de la leucovorine calcique et/ou l'hémodialyse aiguë, intermittente avec un dialyseur à débit élevé (voir **SURDOSAGE**). Si le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP est réinstauré, il doit être appliqué avec précaution, on doit bien tenir compte d'un besoin croissant du médicament et rester vigilant face à la possibilité d'une récurrence de la toxicité.

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

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

Une toxicité gastro-intestinale, une anémie aplasique et une myélodépression osseuse d'une 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

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

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

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

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

On n'a mené aucune étude contrôlée chez l'homme visant à montrer l'existence d'un risque de néoplasie associé à l'emploi du méthotrexate. Bon nombre d'études chez l'animal ont évalué le pouvoir carcinogène du méthotrexate, mais n'ont abouti à aucun résultat concluant. Bien qu'on ait observé que le méthotrexate endommage les chromosomes des cellules somatiques chez l'animal et les cellules de la moelle osseuse chez l'homme, l'importance de ces observations en clinique demeure incertaine. L'évaluation du pouvoir carcinogène du méthotrexate se complique par l'existence contradictoire d'un risque accru de l'apparition de certaines tumeurs chez les

patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il faut donc évaluer les avantages de Comprimés de méthotrexate, USP et le risque potentiel avant d'administrer le médicament seul ou en association, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Gastro-intestinal**

En présence de vomissements, de diarrhée ou d'une stomatite entraînant la déshydratation, il faut interrompre le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP jusqu'à ce que le patient soit rétabli. La présence de diarrhée et de stomatite ulcéreuse requiert l'interruption du traitement, à défaut de quoi une entérite hémorragique et la mort par perforation intestinale risquent de survenir. On doit employer Comprimés de méthotrexate, USP avec des précautions extrêmes en présence d'un ulcère gastro-duodéal ou d'une rectocolite hémorragique.

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

### **Hématologique**

Il faut user de prudence si l'on emploie Comprimés de méthotrexate, USP chez des patients dont la fonction de la moelle osseuse est déficiente, qui sont traités en radiothérapie en champs étendus ou qui l'ont été dans le passé. Le méthotrexate peut provoquer une dépression marquée de la moelle osseuse qui est à l'origine d'anémie, anémie aplasique, pancytopenie, leucopénie, neutropénie et/ou de thrombocytopénie. Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (n = 128), la leucopénie (formule leucocytaire < 3000/mm<sup>3</sup>) a été observée chez 2 patients, la thrombocytopénie (formule plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup>) chez 6 patients et la pancytopenie chez 2 patients.

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

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

Le méthotrexate a un pouvoir d'hépatotoxicité aiguë (élévation du taux des transaminases) et chronique (fibrose et cirrhose). De façon aiguë, les élévations d'enzymes hépatiques se produisent fréquemment après l'administration de méthotrexate, et ne représentent généralement pas une raison de modifier le traitement par le méthotrexate. Les élévations d'enzymes

hépatiques sont généralement transitoires et asymptomatiques, et aussi ne semblent pas prédictives de troubles hépatiques ultérieurs. Des anomalies persistantes du foie, et/ou une réduction de sérum-albumine peuvent indiquer une toxicité grave du foie. La toxicité chronique peut être fatale; en général, elle a eu lieu après un emploi prolongé (de 2 ans ou plus habituellement) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 g. Une biopsie du foie faite après un traitement prolongé révèle souvent des changements sur le plan histologique, et on a fait mention de fibrose et de cirrhose; ces dernières lésions peuvent ne pas être annoncées par des symptômes ou des résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle du foie chez ceux qui souffrent de psoriasis. On recommande généralement des biopsies périodiques du foie pour les patients qui souffrent de psoriasis et qui suivent un traitement à long terme. Des anomalies persistantes vérifiées dans des tests de fonction du foie pourraient précéder l'apparence de fibrose ou de cirrhose chez ceux qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde. Dans les études menées auprès de patients psoriasiques, l'hépatotoxicité a semblé être en fonction de la dose cumulative totale et s'intensifier en présence d'alcoolisme, d'obésité, de diabète et d'un âge avancé. On n'en a pas encore déterminé le taux d'incidence précis; on ne connaît pas la vitesse de progression ni le taux de réversibilité des lésions. Des précautions spéciales sont à prendre en présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistante.

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

Chez les patients atteints de psoriasis, on doit effectuer des tests d'exploration fonctionnelle du foie, y compris le dosage sérique de l'albumine et le temps de prothrombine, fréquemment avant l'administration du méthotrexate, mais les résultats sont souvent normaux même en présence de fibrose ou de cirrhose en développement. Ces lésions ne sont parfois décelables que par biopsie. On recommande habituellement d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant le début du traitement ou peu après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) à la suite d'une dose totale cumulative de 1,5 gramme; et 3) après chaque dose additionnelle de 1,0 à 1,5 gramme. Une fibrose modérée ou toute forme de cirrhose conduit normalement à l'abandon du traitement; une fibrose bénigne commande une biopsie 6 mois plus tard. Des observations histologiques de changements plus bénins au niveau de la graisse des tissus ou l'apparition d'une inflammation portale mineure sont relativement courantes avant le traitement. Bien que ces changements ne justifient pas habituellement d'éviter ou d'abandonner le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP, il demeure que la précaution est de rigueur pendant son emploi.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé au début du traitement au méthotrexate, ainsi que la durée prolongée du traitement ont été déclarés comme des facteurs de risque pour



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

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

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

### **Immunitaire**

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

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

### **Neurologique**

Des cas de leucoencéphalopathie ont été enregistrés après l'administration du méthotrexate par voie intraveineuse à des patients qui avaient été soumis à une irradiation craniospinale. Une neurotoxicité grave, se manifestant souvent comme des crises convulsives focales ou généralisées, a été rapportée avec une augmentation inattendue de la fréquence chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë qui avaient reçu du méthotrexate par voie

intraveineuse (1 g/m<sup>2</sup>). On a souvent observé des patients ayant une leucoencéphalopathie ou des calcifications micro-angiopathiques dans les études d'imagerie diagnostique.

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

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

On a signalé des cas d'effets indésirables 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.

### **Rénal**

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou non (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, le traitement par le méthotrexate doit être instauré avec des précautions extrêmes et à une dose réduite, car l'insuffisance rénale prolonge la période d'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate peut causer des dommages aux reins qui pourraient mener à une insuffisance rénale aiguë. L'emploi de doses élevées de méthotrexate dans le traitement d'un ostéosarcome peut causer des lésions rénales et provoquer une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est due principalement à la précipitation du méthotrexate et du 7-hydroxy méthotrexate dans les tubules rénaux. Pour assurer l'innocuité de l'administration du médicament, il importe de surveiller de près la fonction rénale, en particulier par une hydratation adéquate, l'alcalinisation des urines et le dosage du méthotrexate et de la créatinine dans le sérum.

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

### **Respiratoire**

La maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, y compris la pneumonite interstitielle aiguë ou chronique constitue une lésion potentiellement dangereuse qui peut survenir à tout moment

pendant le traitement et qui a été signalée à des doses faibles. Elle n'est pas toujours totalement réversible, et on a même rapporté des fatalités. Des cas d'épanchement pleural, accompagné ou non de pneumonie interstitielle, ont aussi été signalés à différents moments pendant un traitement à faibles doses. Des symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou une pneumonie non spécifique survenant au cours d'un traitement par le méthotrexate peuvent indiquer une lésion potentiellement dangereuse et nécessiter l'interruption du traitement et un examen approfondi. Bien que les signes cliniques chez le patient atteint d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate soient variables, ceux-ci comprennent la fièvre, la toux, la dyspnée, l'hypoxémie et une infiltration apparaissant sur la radiographie; l'infection (incluant une pneumonie) doit être exclue. Cette lésion peut survenir à toutes les doses.

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

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

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Le méthotrexate est toxique pour l'embryon, provoque l'avortement et entraîne des anomalies fœtales, chez l'humain. On a également fait mention d'une baisse de la fécondité, d'oligospermie et de troubles menstruels occasionnés par le méthotrexate chez l'humain, pendant le traitement et durant une courte période après la cessation du traitement (voir **TOXICOLOGIE**). Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Comprimés de méthotrexate, USP, tant les hommes que les femmes (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Peau**

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

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

### **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

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

Comprimés de méthotrexate, USP est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse et on devrait informer la patiente des risques graves pour le fœtus si elle devient enceinte au cours du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit Comprimés de méthotrexate, USP. Le délai optimal entre l'interruption du traitement par le méthotrexate d'un des deux partenaires et la grossesse n'a pas été clairement établi. La documentation publiée recommande des délais variant entre trois mois et un an. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Comprimés de méthotrexate, USP, tant les hommes que les femmes.

### **Femmes qui allaitent**

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

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients en pédiatrie, sauf pour la chimiothérapie du cancer.

### **Gériatrie (≥ 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.

### **Insuffisance rénale**

Comprimés de méthotrexate, USP est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**).

## **Surveillance et essais de laboratoire**

### **Généralités**

Il faut surveiller attentivement l'état des patients traités par Comprimés de méthotrexate, USP et les informer des signes et des symptômes précoces de toxicité pour pouvoir déceler promptement tout effet toxique. La surveillance des taux plasmatiques de méthotrexate peut considérablement réduire la toxicité et la mortalité parce qu'elle permet l'ajustement des doses de méthotrexate et la mise en œuvre de mesures de sauvetage appropriées. Les patients sujets aux conditions suivantes sont prédisposés au développement de niveaux élevés ou prolongés de méthotrexate et profitent d'une surveillance automatique des niveaux : par exemple, l'épanchement pleural, l'ascite, une obstruction du tractus gastro-intestinal, un traitement précédent de cisplatine, la déshydratation, l'acidurie et l'activité rénale altérée. La clairance du méthotrexate, peut chez certains patients, être retardée en l'absence de ces caractéristiques. Il est important de déceler ces cas en l'espace de 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut être irréversible si la leucovorine comme antidote électif n'est pas administrée dans un délai de 42 à 48 heures.

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

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

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

- **Hématologique :** On recommande d'effectuer des analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Hépatique :** Les biopsies du foie avant le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP ne sont pas indiquées à chaque fois. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant l'instauration du traitement par Comprimés de méthotrexate, USP et répétés tous les 1 à 2 mois pour fins de surveillance. On n'a pas encore établi un lien entre des résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle du foie et la fibrose ou la cirrhose du foie. Des anomalies transitoires de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration du méthotrexate et ne justifient habituellement pas une modification du traitement par Comprimés de méthotrexate, USP. Des anomalies persistantes observées au moyen des tests de l'exploration fonctionnelle du foie immédiatement avant l'administration d'une dose du médicament ou une dépression de l'albumine sérique peuvent être des indicateurs d'une toxicité hépatique grave et nécessitent une évaluation.
- **Rénal :** La fonction rénale doit être surveillée tous les 1 à 2 mois.

- **Respiratoire :** Les tests de la fonction pulmonaire sont utiles si on soupçonne une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate (p. ex., pneumonie interstitielle), en particulier si on peut avoir accès aux valeurs initiales.

**Durant le traitement d'une maladie néoplasique :**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

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

### **Effets indésirables par organe**

|  |  |
|--|--|
| Troubles sanguins et lymphatiques :                        | On a observé des cas de leucopénie, d'anémie, d'anémie aplasique, de thrombocytopénie, de pancytopénie, d'agranulocytose, de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de neutropénie et d'éosinophilie. |
| Troubles cardiaques :                                      | Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas)  |
| Troubles oculaires :                                       | Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire  |
| Troubles gastro-intestinaux :                              | Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausée, vomissement, diarrhée, hématomèse, méléna, ulcère et hémorragie gastro-intestinaux, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite                                     |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration : | Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite   |
| Troubles hépatobiliaires :                                 | Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique   |
| Infections :   | On a rapporté d'autres infections, dont la nocardiose, l'histoplasmosse, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection à cytomégalovirus, y compris la pneumonie.  |

|  |   |
|--|---|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition :                               | Diabète   |
| Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux :                   | Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose  |
| Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes) : | Syndrome de lyse tumorale. Des lymphomes malins qui peuvent régresser à la suite du retrait du méthotrexate peuvent survenir chez les patients recevant une faible dose de méthotrexate et peuvent, de ce fait, ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. Cessez d'abord l'administration de Comprimés de méthotrexate, USP et si le lymphome ne régresse pas, un traitement approprié devrait être institué.  |
| Troubles du système nerveux :  | Augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence, troubles de la parole, y compris la dysarthrie et l'aphasie; hémiparésie, parésie et convulsions Après l'administration de doses faibles, on a signalé à l'occasion de subtils troubles cognitifs transitoires, un changement d'humeur ou des sensations inhabituelles dans le crâne, une leucoencéphalopathie ou une encéphalopathie. |
| Troubles rénaux et urinaires :   | Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale 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 spermatogénèse déficiente, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie; stérilité, avortement et anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance.   |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :                      | Pneumonie, alvéolite/pneumonite interstitielle souvent associée à une éosinophilie, fibrose pulmonaire, hémorragie alvéolaire, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , épanchement pleural. À l'occasion, on a signalé des cas de : dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, fibrose respiratoire, pharyngite, bronchopneumopathie chronique obstructive et alvéolite.   |



- Troubles cutanés : Érythème, prurit, photosensibilité, pétéchies, perte de cheveux, nécrose cutanée, dermatite exfoliatrice, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, zona, vasculite, urticaire, changements de pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), furonculose et télangiectasie. Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux.
- Troubles vasculaires : Hypotension et cas de thromboembolie (comprenant thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, thrombophlébite et embolie pulmonaire), vasculite

#### **Effets indésirables signalés en présence de la polyarthrite rhumatoïde**

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

#### **Effets indésirables en présence de psoriasis**

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

#### **Découvertes anormales hématologiques et de chimie clinique**

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**.

#### **Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**

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

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

| <b>Classes de systèmes d'organes</b>                      | <b>Effet indésirable</b>  |
|---|---|
| Infections et infestations                                | Infections (y compris des cas de septicémie mortelle), pneumonie, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , 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 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 du système nerveux                               | Élévation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paraplégie, stupeur, ataxie, démence, étourdissements, paresthésie   |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux       | Pneumonie interstitielle chronique, alvéolite, dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, toux, épanchement pleural  |
| Troubles gastro-intestinaux                               | Perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite, nausées, pancréatite   |
| Troubles hépatobiliaires                                  | Insuffisance hépatique  |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés            | Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, dermatite, pétéchies  |
| Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux    | Ostéonécrose  |
| Troubles rénaux et urinaires                              | Protéinurie   |
| Troubles prénataux, périnataux et puerpéraux              | Mort fœtale, avortement   |
| Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires | Dysfonction urogénitale   |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration  | Pyrexie, frissons, malaise, fatigue, réactions anaphylactiques  |
| Troubles endocriniens                                     | Diabète   |
| Troubles de la fonction visuelle                          | Diminution de l'acuité visuelle/cécité transitoire  |

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves**

L'anesthésie par protoxyde d'azote est contre-indiquée pendant un traitement par le méthotrexate (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

### **Aperçu**

Chez l'adulte, l'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par la nourriture, surtout par les produits laitiers. Le méthotrexate est en compétition avec des folates réduits pour son transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. Une insuffisance rénale ainsi que l'emploi concomitant d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. Des études menées en laboratoire ont révélé que le méthotrexate peut être déplacé de son site de liaison avec l'albumine plasmatique par différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les AINS ne doivent pas être administrés ni avant ni pendant un traitement par des doses élevées de méthotrexate. L'emploi concomitant d'AINS et de doses élevées de méthotrexate s'est soldé par une élévation des concentrations sériques de méthotrexate ou le maintien prolongé de celles-ci, entraînant la mort par une toxicité hématologique (y compris une myélodépression et une anémie aplasique) et gastro-intestinale grave. On a signalé que, dans un modèle animal, ces médicaments réduisaient l'excrétion tubulaire du méthotrexate et pouvaient ainsi accroître la toxicité de ce médicament en augmentant ses taux plasmatiques.

Il faut se montrer vigilant lorsqu'on administre des AINS et des salicylates en concomitance avec des doses plus faibles de Comprimés de méthotrexate, USP. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde traitée par le méthotrexate, la possibilité d'une augmentation de la toxicité de pair avec l'emploi concomitant d'AINS, incluant des salicylates, n'a pas été explorée à fond. En dépit des interactions potentielles, les études sur l'emploi du méthotrexate par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'emploi concomitant de doses constantes d'AINS, sans inconvénient apparent. Il faut noter cependant que les doses administrées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (7,5 à 15 mg/semaine) sont un peu plus faibles que celles administrées aux patients psoriasiques et que des doses plus élevées pourraient mener à une toxicité.

### **Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)**

L'administration concomitante de méthotrexate et de sels d'or, de pénicillamine, d'hydroxychloroquine ou de sulfasalazine n'a pas fait l'objet d'études; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.

### **Amiodarone**

L'administration d'amiodarone à des patients recevant du méthotrexate pour le traitement d'un psoriasis a entraîné l'ulcération de lésions cutanées.

### **L-asparaginase**

On a observé que la L-asparaginase s'oppose aux effets du méthotrexate.

### **Diurétiques**

On a observé une myélocytopénie et une diminution des taux de folates à la suite de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.

### **Léflunomide**

Le méthotrexate en combinaison avec le léflunomide pourrait augmenter le risque de pancyclopénie.

### **Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques**

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, comme les sulfamides hypoglycémisants, 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.

### **Culot globulaire**

**La prudence est de mise lorsque des globules rouges concentrés (culot globulaire) et le méthotrexate sont administrés en mode simultané. 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.**

### **Probénécide**

Le transport par les tubules rénaux est aussi diminué en présence de probénécide; l'emploi concomitant de Comprimés de méthotrexate, USP doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

### **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**

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 méthotrexate à des doses élevées doit être évitée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale. 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 pantoprazole, et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydrométhotrexate, et les maintenir élevés, ce

qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Deux de ces rapports de cas ont révélé un retard de l'élimination du méthotrexate après la co-administration de méthotrexate à dose élevée et d'IPP, ce qui n'a pas été le cas lors de la co-administration du méthotrexate avec de la ranitidine. Toutefois, on n'a pas étudié les interactions entre le méthotrexate et la ranitidine de façon formelle.

### **Puvathérapie (psoralène et rayons ultraviolets A)**

**On a signalé des cas de cancers de la peau chez des patients atteints de psoriasis ou de mycosis fongique (un lymphome T cutané) recevant du méthotrexate et une PUVAthérapie.**

### **Médicaments néphrotoxiques**

D'autres médicaments néphrotoxiques, tels que les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine pourraient théoriquement, bien qu'aucun document n'appuie cette hypothèse, accroître la toxicité du méthotrexate, en freinant son élimination.

### **Protoxyde d'azote**

L'anesthésie par protoxyde d'azote potentialise les effets du méthotrexate sur le métabolisme des folates, ce qui provoque une augmentation de la toxicité se traduisant par exemple par une myélocytopénie sévère et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (à la suite de l'administration intrathécale du méthotrexate) et une néphrite (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**). En cas d'administration concomitante accidentelle, un traitement de sauvetage par la leucovorine peut atténuer ces effets.

### **Pénicillines et sulfamides**

Les pénicillines et les sulfamides peuvent réduire la clairance rénale du méthotrexate; des toxicités hématologique et gastro-intestinale ont été observées en combinaison avec le méthotrexate. L'emploi concomitant de Comprimés de méthotrexate, USP et de pénicillines doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

### **Ciprofloxacine**

Le transport par les tubules rénaux est diminué en présence de ciprofloxacine; l'emploi concomitant de Comprimés de méthotrexate, USP doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

### **Antibiotiques administrés par voie orale**

Des antibiotiques administrés par voie orale, comme la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre non absorbables, peuvent réduire l'absorption intestinale du méthotrexate ou entraver sa circulation entérohépatique, en inhibant la flore intestinale et en empêchant les bactéries de métaboliser le médicament. Par exemple, la néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption du méthotrexate, tandis que la kanamycine augmente l'absorption du méthotrexate.

De rares cas de myélocytopénie ont été signalés chez des patients recevant du méthotrexate et l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, et ils sont probablement dus à une réduction de la sécrétion tubuleuse et/ou à une synergie des effets additifs des antifolates. L'usage concomitant

de l'antiprotozoaire *pyriméthamine* peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'une synergie des effets antifolates.

### **Théophylline**

Le méthotrexate peut réduire la clairance de théophylline; les niveaux de théophylline devraient être surveillés lorsqu'ils sont utilisés de pair avec Comprimés de méthotrexate, USP.

### **Mercaptopurine**

Le méthotrexate augmente la concentration plasmatique de mercaptopurine. La combinaison de Comprimés de méthotrexate, USP et de la mercaptopurine peut donc exiger un ajustement de la dose.

### **Vitamines**

Les préparations de vitamines contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent diminuer les réactions au méthotrexate. Des études préliminaires sur des animaux et des humains ont démontré que de faibles quantités de leucovorine administrées de façon 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 à la suite de l'administration intrathécale.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, ou de psoriasis, l'acide folique ou folinique peut réduire les toxicités du méthotrexate comme les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie, et les niveaux élevés d'enzymes du foie.

Avant de prendre un supplément de folate, il est conseillé de vérifier les niveaux de B<sub>12</sub>, particulièrement chez les adultes au-dessus de 50 ans, puisque l'administration de folate peut masquer des symptômes de carence de B<sub>12</sub>.

Les états de carence de folate peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate.

### **Radiothérapie**

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

### **Hépatotoxines**

On n'a pas évalué à quel point l'administration de méthotrexate et d'un autre agent hépatotoxique pouvait augmenter l'hépatotoxicité du traitement, mais des réactions hépatotoxiques ont été signalées dans de tels cas. Il faut donc surveiller de près les patients traités à la fois par Comprimés de méthotrexate, USP et un autre agent potentiellement hépatotoxique (p. ex., léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) au cas où le risque d'hépatotoxicité serait accru.

### **Cytarabine et autres agents cytotoxiques**

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 céphalée,

la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral (voir **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.

#### **Interactions médicament-aliment**

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

#### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

#### **Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

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

#### **Interactions du médicament sur le mode de vie**

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

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.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Maladies néoplasiques :**

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

#### **Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde :**

- Le patient devrait être informé de tous les risques possibles et demeurer sous la surveillance constante du médecin (voir **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 **EFFETS INDÉSIRABLES**). La myéлоdépression atteint habituellement un point culminant en 7 à 10 jours.

- Le médecin et le pharmacien doivent insister auprès du patient sur le fait que la dose recommandée est hebdomadaire dans les cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis et que, si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité fatale.

## **Posologie recommandée et ajustement posologique**

### **Cancer de la tête et du cou**

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

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

### **Choriocarcinome et maladies trophoblastiques similaires**

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

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

Le chorioadénome est considéré comme une forme envahissante de môle hydatiforme. Dans ces cas pathologiques, des doses de Comprimés de méthotrexate, USP semblables à celles recommandées pour le choriocarcinome sont administrées.

### **Lymphomes**

Dans certains cas de tumeurs de Burkitt, parvenues au stade I et II, le méthotrexate a donné lieu à des rémissions de longue durée. La posologie recommandée est de 10 à 25 mg/jour par voie orale pendant 4 à 8 jours. Pour une tumeur au stade III, on administre couramment le méthotrexate en concomitance avec d'autres agents antitumoraux. Quel que soit le stade, le traitement consiste habituellement en plusieurs cures entrecoupées de périodes de repos de 7 à 10 jours. Les lymphosarcomes au stade III peuvent bénéficier de l'effet thérapeutique d'un traitement d'association comprenant Comprimés de méthotrexate, USP, administré à raison de 0,625 à 2,5 mg/kg/jour.



Le traitement de choix dans le cas de lymphomes localisés agressifs pour les tissus est une chimiothérapie d'association primaire avec ou sans radiothérapie du champ atteint.

### **Mycose fongioïde (lymphome T cutané)**

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

### **Leucémie**

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

Initialement, pour amener une rémission, on employait le méthotrexate seul ou associé à des stéroïdes. Plus récemment, la corticothérapie, en association avec d'autres agents anticancéreux ou dans des traitements cycliques d'association comprenant le méthotrexate, a semblé amener une rémission rapide et efficace. Dans le cadre de la chimiothérapie inductrice de la rémission, le méthotrexate administré à raison de 3,3 mg/m<sup>2</sup> en association avec 60 mg/m<sup>2</sup> de prednisone, quotidiennement, a induit des rémissions chez 50 % des patients traités, habituellement en moins de 4 à 6 semaines. Le méthotrexate associé à d'autres agents semble le médicament de choix pour assurer le maintien des rémissions du produit induit. Lorsque la rémission a eu lieu et qu'un traitement de soutien a apporté une amélioration clinique générale, on peut instaurer le traitement d'entretien de la manière suivante; on administre le méthotrexate 2 fois/semaine par voie orale, pour une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m<sup>2</sup>. Si, malgré tout, il y a récive, on peut réinduire la rémission en reprenant le schéma initial d'induction.

Différents schémas chimiothérapeutiques d'association ont été employés tant pour l'induction d'une rémission que pour un traitement d'entretien.

### **Psoriasis**

Schémas posologiques initiaux recommandés :

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

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

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

### **Polyarthrite rhumatoïde**

Schémas posologiques initiaux recommandés :

- Dose unique de 7,5 mg administrée 1 fois/semaine par voie orale

- Doses fractionnées de 2,5 mg, administrées 3 fois par voie orale à intervalles de 12 heures, toutes les semaines.

Dans chaque cas, la posologie doit être ajustée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique optimale, sans dépasser toutefois une dose hebdomadaire totale de 20 mg. L'effet thérapeutique commence habituellement à se faire sentir dans les 3 à 6 semaines, et l'état du patient continue à s'améliorer pendant 12 autres semaines ou davantage. Une fois que la réponse thérapeutique souhaitée a été obtenue, on doit réduire graduellement la dose de manière à administrer la plus faible dose d'entretien qui soit efficace. La durée optimale du traitement est inconnue; des données restreintes provenant d'études de longue durée révèlent que l'amélioration clinique initiale s'est maintenue pendant au moins 2 ans au fil du traitement.

### **Populations particulières**

#### **Insuffisance rénale**

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

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

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

#### **Pédiatrie (< 18 ans)**

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du méthotrexate chez l'enfant, sauf pour la chimiothérapie antinéoplasique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

#### **Gériatrie (≥ 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.

### **Dose oubliée**

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

### **SURDOSAGE**

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

Des rapports de surdosage par voie orale indiquent une administration accidentelle quotidienne plutôt qu'hebdomadaire. Les symptômes habituellement rapportés comprennent ceux rapportés dans les cas de doses pharmacologiques, particulièrement des réactions hématologiques et gastro-intestinales (par exemple, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie, la pancytopenie, le traitement suppressif de la moelle osseuse, la mucosité, la stomatite, les ulcérations buccales, la nausée, les vomissements, les ulcérations gastro-intestinales et les saignements gastro-intestinaux). Des cas de décès ont été rapportés à la suite d'un surdosage chronique en cas d'auto-administration du méthotrexate par les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. Dans ces cas, des événements comme une septicémie ou un choc septique, une défaillance rénale, et une anémie aplasique ont également été rapportés.

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

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

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

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le méthotrexate est un antagoniste du folate.

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

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

La cytotoxicité du méthotrexate provient de 3 actions importantes : l'inhibition de la DHFR, l'inhibition de la thymidylate-synthétase et l'altération du transport des folates réduits. L'affinité de la DHFR pour le méthotrexate est beaucoup plus grande que son affinité pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique; par conséquent, l'administration concomitante de doses massives d'acide folique ne réduira pas les effets du méthotrexate. Toutefois, si on administre la leucovorine calcique, un dérivé de l'acide tétrahydrofolique, peu après l'agent antinéoplasique, elle peut inhiber les effets du méthotrexate. Des doses élevées de méthotrexate, suivies du recours à la leucovorine caldique, font partie du traitement des patients présentant un ostéosarcome non métastatique.

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

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

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption**

Administré par voie orale, le méthotrexate est absorbé rapidement par la plupart des patients et il atteint des concentrations sériques maximales en 1 à 2 heures chez les adultes et en 0,67 à 4 heures chez les enfants. En général, le méthotrexate est complètement absorbé à la suite de l'administration parentérale et, après l'injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales surviennent dans un délai de 30 à 60 minutes.

### **Distribution**

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, et les concentrations les plus élevées sont observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. Après une administration par voie intraveineuse, le volume initial de distribution est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état stationnaire est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne en quantité thérapeutique lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale.

### **Métabolisme**

À faible dose, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme significatif; après un traitement à doses élevées, le méthotrexate subit une métabolisation hépatique et intracellulaire vers des formes polyglutamées qui peuvent être reconverties en méthotrexate par des hydrolases.

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

### **Excrétion**

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

La demi-vie terminale enregistrée pour le méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures dans le cas des patients traités au méthotrexate pour un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde, ou encore recevant une faible dose comme antinéoplasique (de moins de 30 mg/m<sup>2</sup>).

Les taux de clairance du méthotrexate varient considérablement et diminuent généralement à plus fortes doses.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Femmes qui allaitent**

Le méthotrexate a été décelé dans le lait maternel humain et est contre-indiqué durant l'allaitement. L'indice de concentration dans le lait maternel par rapport à la concentration sérique de méthotrexate le plus élevé jamais obtenu a été 0,08:1.

#### **Pédiatrie**

Chez l'enfant atteint de leucémie, l'absorption du méthotrexate administré par voie orale semble également dépendre de la dose et a montré de grandes variations (de 23 à 95 %). On a signalé que le pic le plus élevé atteignait 20 fois le pic le plus faible (C<sub>max</sub> : de 0,11 à 2,3 µmol après une dose de 20 mg/m<sup>2</sup>). On a aussi noté une grande variabilité interindividuelle du temps mis pour atteindre la concentration maximale (T<sub>max</sub> : de 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m<sup>2</sup>) et dans la fraction de la dose absorbée. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m<sup>2</sup> est nettement moindre que celle des doses inférieures.

Chez les enfants recevant du méthotrexate pour le traitement d'une leucémie lymphoblastique aiguë (de 6,3 à 30 mg/m<sup>2</sup>), on a observé que la demi-vie d'élimination terminale variait de 0,7 à 5,8 heures.

#### **Gériatrie**

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.

#### **Insuffisance rénale**

Comme l'élimination rénale du méthotrexate constitue la principale voie d'excrétion – de 80 à 90 % des doses quotidiennes uniques de méthotrexate sont excrétées par les reins en 24 heures –, il y a rétention du méthotrexate en présence d'insuffisance rénale, et le médicament peut alors s'accumuler rapidement dans le sérum et les cellules tissulaires. Par conséquent, le médecin devra peut-être ajuster la dose pour éviter l'accumulation de ce médicament chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

#### **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.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

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

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

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

### **Manipulation**

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

### **Élimination**

1. 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.
2. Placer le flacon et les comprimés dans un sac de plastique scellé portant la mention « déchet dangereux ». Incinérer à 1000 °C ou plus.

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

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

### **Nettoyage**

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

### **Renversement/contamination**

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques et conditionnement**

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

### **Composition**

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

### **Ingrédients non médicinaux**

Amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polysorbate 80, cellulose microcristalline et amidon pré-gélatiné (Prejel PA5).



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

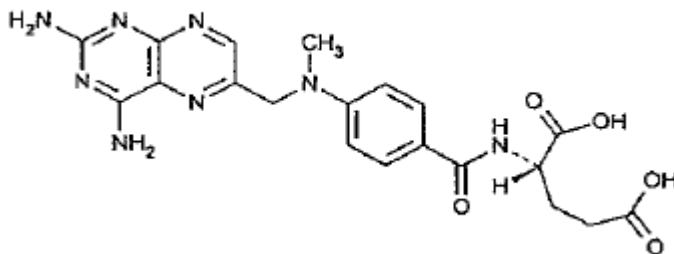
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : méthotrexate

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et plan d'essai clinique

**Tableau 2 – Résumé des données démographiques issues d'études cliniques menées sur des indications particulières**

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

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

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

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

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

### Résultats de l'étude

**Tableau 3 – Nombre de patients (%) ayant bénéficié d'une rémission ou d'améliorations notables**

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

\* N = 94 méthotrexate, 89 placebo

\*\* N = 95 méthotrexate, 94 placebo

## Bioéquivalence

Une étude comparative de la bioéquivalence des comprimés de méthotrexate de Wyeth\* et de Comprimés de méthotrexate 2,5 mg de Pfizer administrés à des patients atteints de cancer a révélé que, d'après l'aire moyenne sous la courbe (ASC) des taux sanguins en fonction du temps, le temps nécessaire pour parvenir à la concentration maximale ( $T_{\max}$ ) et la valeur maximale de la concentration plasmatique ( $C_{\max}$ ), les deux produits étaient équivalents au plan biologique (tableau 4).

**Tableau 4 – Comprimés de méthotrexate de Pfizer Canada inc. et de Wyeth\*  
Indices pharmacocinétiques**

**Comprimé de méthotrexate  
(1 x 2,5 mg)  
À partir des données mesurées**

| Paramètre                    | Comprimés de méthotrexate de Pfizer | Comprimés de méthotrexate de Wyeth* |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| $ASC_T^{**}$<br>(unités)     | 530,2 ng/h/mL                       | 539,8 ng/h/mL                       |
| $C_{\max}^{***}$<br>(unités) | 156,6 ng/mL                         | 179,7 ng/mL                         |
| $T_{\max}^{****}$<br>(h)     | 0,75 h                              | 0,94 h                              |

\*La marque déposée (produit innovateur), propriété de Wyeth, est maintenant détenue par Pharmascience.

\*\* $AUC_T$  = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps

\*\*\* $C_{\max}$  = Concentration plasmatique ou sanguine maximale

\*\*\*\* $T_{\max}$  = Délai d'obtention de la concentration maximale

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique chez l'humain

#### **Absorption :**

Administré par voie orale, le méthotrexate est absorbé rapidement chez la plupart des patients et il atteint des concentrations sériques maximales en 1 à 2 heures chez l'adulte. L'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. Administré à des doses de  $30 \text{ mg/m}^2$  ou moins, le méthotrexate est généralement bien absorbé et sa biodisponibilité moyenne est de 60 %. L'absorption de doses supérieures à  $80 \text{ mg/m}^2$  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 présente de grandes variations (de 23 à 95 %). On a signalé que le pic le plus élevé était de 20 fois supérieur au pic le plus faible ( $C_{\max}$  : 0,11 à  $2,3 \mu\text{mol}$  après une dose de  $20 \text{ mg/m}^2$ ). On a noté

également une grande variabilité d'un sujet à l'autre sur le plan du laps de temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ( $T_{\max}$  : 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m<sup>2</sup>) et de la fraction de la dose absorbée. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est réduite par les aliments, particulièrement les produits laitiers. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m<sup>2</sup> est nettement moindre que celle des doses plus faibles. Habituellement, le méthotrexate est complètement absorbé, s'il est administré par une voie parentérale. Après une injection intramusculaire, les concentrations maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes.

### **Distribution**

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

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

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

### **Métabolisme**

Après l'absorption, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et est transformé en polyglutamates, qui peuvent être reconvertis en méthotrexate grâce à des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De faibles quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, tissus et tumeurs. Une petite quantité du médicament, aux doses habituellement prescrites, peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. L'accumulation de ce métabolite peut devenir importante aux doses élevées employées dans le traitement de l'ostéosarcome. La solubilité du 7-hydroxyméthotrexate dans l'eau est de 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. Après l'administration par voie orale, le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale.

### **Demi-vie**

La demi-vie terminale enregistrée pour le méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures chez les patients traités par le méthotrexate pour le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, ou encore chez ceux dont le traitement antinéoplasique est administré à une faible dose (de moins de 30 mg/m<sup>2</sup>). Chez les patients recevant des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est de 8 à 15 heures.

### **Élimination**

L'excrétion rénale constitue la voie principale d'élimination et dépend de la dose et de la voie d'administration. De 80 à 90 % d'une dose administrée par voie intraveineuse est excrétée inchangée dans les urines en moins de 24 heures. L'excrétion par la bile est limitée, ne correspondant qu'à 10 % ou moins de la dose administrée. Certains auteurs avancent comme hypothèse que le méthotrexate serait soumis à une recirculation entérohépatique.

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

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

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

## **TOXICOLOGIE**

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

Chez le rat, les signes de toxicité aiguë ( $DL_{50}$ ) sont apparus à une dose de 180 mg/kg lorsque le méthotrexate est administré par voie orale et de 58 mg/kg lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate a augmenté avec l'âge. On a étudié les effets toxiques après l'administration répétée de méthotrexate chez la souris et le rat. Les principales cibles du méthotrexate chez ces espèces animales ont été le système hématolymphopoïétique, le tube digestif, les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate administré de façon prolongée a augmenté avec l'âge.

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

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'alopecie sont des indications de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

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

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

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

## RÉFÉRENCES

### Chimiothérapie antinéoplasique

1. Cannon GW. Pulmonary Toxicity of Methotrexate. In: William S. Wilke eds. Methotrexate Therapy in Rheumatic Disease. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Ave., New York, N.Y. 10016. 1989; 243-260.
2. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 29th Edition. James E.F. Reynolds ed. London Pharmaceutical Press 1989.
3. Evans AE, D'Angelo GJ, and Mitus A. Central Nervous System Complications of Children with Acute Leukemia. An Evaluation of Treatment Methods. J Pediat. 1964; 6:94-96.
4. Hertz R, Lewis J Jr., and Lipsett MB. Five Years' Experience with the Chemotherapy of Metastatic Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumours in Women. Amer J Ob Gyn. 1961; 82:631-640.
5. Li MC. Trophoblastic Disease: Natural History, Diagnosis and Treatment. Ann. Int. Med. 1971; 74:102-112.
6. Krivit W, et al. Induction of Remission in Acute Leukemia of Childhood by Combination of Prednisone and either 6-mercaptopurine or Methotrexate. J Pediat. 1966; 68:965-968.
7. Acute Leukemia Group B.: Acute Lymphocytic Leukemia in Children. JAMA. 1969; 207:923-928.
8. Burchenal JH. Chemotherapy for Leukemia. Postgrad. Med. 1970; 48:164-168.
9. Ziegler JL, et al. Treatment of Burkitt's Tumour with Cyclophosphamide. Cancer. 1970; 26:474-484.
10. Hryniuk WM and Bertino JR. Treatment of Leukemia with Large Doses of Methotrexate and Folinic Acid: Clinical Biochemical Correlates. J Clin Invest. 1969; 48:2140-2155.
11. Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, and Freireich EJ. Hepatotoxic Effects of Methotrexate. Cancer. 1966; 19:600-606.
12. Dixon RL, Henderson ES, and Rall DP. Plasma Protein Binding of Methotrexate and its Displacement by Various Drugs. Fed. Proc. 1965; 24:454.
13. Pitman SW and Frei E. Weekly Methotrexate-Calcium Leucovorin rescue: Effect of alkalinization on nephrotoxicity: Pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS Non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat Repts. 1977; 61(4):695-701.

14. Rooney TW, Furst De. Comparison of toxicity in Methotrexate (MTX) treated rheumatoid arthritis (RA) patients also taking aspirin (ASA) or other NSAID. Abstract. Arthritis Rheum 29 Suppl 4:S76.
15. Aherne et al. Br Med J. 1978; 1: 1097-1099.
16. Freisheim JH, Matthews DA. Dihydrofolate Reductases. Folate Antagonists as Therapeutic Agents. Academic Press Inc. 1984; 1:70-73.
17. DeVita Jr. LVT, Hellman S, Rosenberg SA. Clinical features of low-grade T-cell lymphomas. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 4th. Ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia. pp. 1930-1935.
18. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, Pritchard J, Malpas JS, Baker AR, Kirkpatrick JA, Ayala AG, Shuster JJ, Abelson HT, Simone JV, Vietti TJ. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Eng J Med. 1986; 314(25):1600-1606.
19. Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ. Severe renal toxicity due to intermediate-dose Methotrexate. Department of Haematology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne.
20. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with Methotrexate. J Rheumatol (Canada). 1985; Suppl 12 12:15-20.
21. Chabner BA, Collins JM. Cancer chemotherapy principles and practice. Philadelphia: Lippincott, 1990; 449-464.
22. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during long-term Methotrexate treatment of 248 psoriatics.

### **Chimiothérapie pour le psoriasis**

23. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Use of Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1972; 105:363-365.
24. Roenigk HH Jr, Bergfeld WF, and Curits GH. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses. Arch Derm. 1969; 99:86-93.
25. Rees RB, Bennett JH, Maibach HI, and Arnold HL. Methotrexate for Psoriasis. Arch Derm. 1971; 103:33-38.
26. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Methotrexate Therapy for Psoriasis. Arch Derm. 1973; 108:35.
27. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. JAMA. 1973; 225:412.



28. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. *Dermatology Digest*. 1973; 12:49-53.
29. Weinstein GD and Velasco J. Selective Action of Methotrexate on Psoriatic Epidermal Cells. *J of Investigative Dermatology*. 1972; 59:121-127.
30. Coe RO and Bull FE. Cirrhosis Associated with Methotrexate Treatment of Psoriasis. *JAMA*. 1968; 206:1515-1520.
31. Weinstein CD, et al. Cooperative Study. Psoriasis-Liver Methotrexate Interactions. *Arch Derm*. 1973; 108:36-42.
32. Pearce HP and Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: An early sign of Methotrexate toxicity. *Am Acad Dermatol*. 1996;35:835-838.

### **Interactions avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

33. Adams JD and Hunter GA. Drug interaction in psoriasis. *Aust J Derm*. 1976; 17:3940.
34. Bloom EJ, et al. Delayed clearance (CL) of Methotrexate (MTX) associated with antibiotics and anti-inflammatory agents. Abstract, *Clin Res*. 1986; 34, No. 2:560A.
35. Daly H. et al. Interaction between Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1986; 557.
36. Daly H, et al. Methotrexate toxicity precipitated by azapropazone. *Br J Derm*. 1986; 114:733-735.
37. Doolittle GC, et al. Early-onset pancytopenia in two patients with rheumatoid arthritis receiving low-dose Methotrexate. Abstract 15C, *Art. Rheum* 1987; 30:S19, 1 Suppl.
38. Ellison NM, and Servi RJ. Acute renal failure and death following sequential intermediate-dose Methotrexate and 5-FU: A possible adverse effect due to concomitant Indomethacin administration. *Cancer Treat Repts*. 1985; 69(3):342-343.
39. Gabrielli A, et al. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Letter, *Br Med J*. 1987; 294:776.
40. Maiche AI. Acute renal failure due to concomitant action of Methotrexate and Indomethacin. Letter, *Lancet*. 1986; 1390.
41. Mandel MA. The synergistic effect of salicylates on Methotrexate toxicity. *Plastic and Reconstructive Surg*. 1976; 733-737.

42. Singh RR, et al. Fatal interaction between Methotrexate and Naproxen. Letter, Lancet. 1986; 1390.
43. Thyss A, et al. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between Methotrexate and Ketoprofen. Lancet. 1986; 256-258.

### **Interaction avec la radiothérapie**

44. Turner SL, et al. Radical external beam radiotherapy of r333 squamous carcinomas of the oral cavity-Evaluation of the late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. Radiotherapy & oncology. 1996;41:21-9.

### **Hémodialyse**

45. Wall SM, et al. Effective clearance of Methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. Am J Kidney Dis. 1996; 28(6):846-854.

### **Généralités**

46. Kremer JM, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis & Rheumatol. 1994; 37(3):316-328.
47. Goodman TA, et al. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1994; 20(2):513-28.
48. Tett SE, et al. Use of Methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. Drugs & Aging. 1996; 9(6):458-71.
49. Said S, et al. Systemic treatment: Methotrexate. Clinics in Dermatology. 1997; 15(5):781-97.
50. Evans WE, et al. Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring, 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver WA, 1992.
51. Green JA, et al. Drug interactions with cytotoxic agents. Cancer Topics. 1990; 7(11); 126-128.
52. Nierenberg W, et al. Toxic reaction to Methotrexate in a patient receiving penicillin and furosemide: a possible interaction. Arch-Dermatol. 1983; 119(6): 449-50.
53. Squire EN, et al. Unexpected adverse effects of Methotrexate (MTX) when used in the treatment of steroid-dependent asthma. Ann Allergy-Asthma-Immunol. 1996; 76(1):106 (Abs).
54. Glynn Barnhart AM, et al. Effect of low-dose Methotrexate on the deposition of glucocorticoids and theophylline. J Allergy Clin Immunol. 1991; 88(2):180-86.

55. Glynn Barnhart AM, et al. Effect of Methotrexate on prednisolone and theophylline pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1990; 10(3):255.
56. Yokoo H, Nakazato Y, Harigaya Y, et.al. Massive myelinolytic leukoencephalopathy in a patient medicated with low-dose oral methotrexate for rheumatoid arthritis: an autopsy report. *Acta Neuropathol*. 2007;114:425-430.
57. Worthley S, McNeil J. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22:335-337.
58. Renard D, Westhovens R, Vandenbussche E, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol*. 2004; 251: 226- 228.
59. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, et al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol*. 2007; 14:309-314.
60. Communication électronique de Yasuo Sugano, Labeling Group, PV Dept. Medical Affairs, WKK; 1<sup>er</sup> août 2008.
61. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO et al. Comparison of low dose oral pulse Methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1985; 28: 721, 1985.
62. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1094-1099.
63. Monographie de <sup>Pr</sup>pms-Methotrexate (Méthotrexate, comprimés USP). Pharmascience Inc. Date de révision : 16 mai 2019. Numéro de contrôle de la présentation : 224788.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>Pr</sup>Comprimés de méthotrexate, USP  
10 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Comprimés de méthotrexate, USP et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé, de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Comprimés de méthotrexate, USP sont disponibles.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Comprimés de méthotrexate, USP appartient à un groupe de médicaments appelés antimétabolites. Il est utilisé pour traiter certains types de cancer, le psoriasis grave et la polyarthrite rhumatoïde grave.

##### Les effets de ce médicament :

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

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre Comprimés de méthotrexate, USP si :

- Vous êtes allergique à tout composant du médicament.
- Vous êtes atteint d'un trouble rénal grave.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous êtes enceinte. Comprimés de méthotrexate, USP peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes capables de procréer ne devraient pas commencer un traitement par Comprimés de méthotrexate, USP avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.
- 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,
  - Une immunodéficience (la résistance aux maladies infectieuses est alors réduite),
  - Un trouble sanguin.
- Vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Méthotrexate (Mé-tho-TREX-ate).

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Polysorbate 80  
Cellulose microcristalline  
Amidon prégélatiné (Prejel PA5)

##### Les formes posologiques sont :

Comprimés de 10 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

Comprimés de méthotrexate, USP doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration d'antimétabolites.

- Comprimés de méthotrexate, USP peut causer des réactions toxiques graves, parfois mortelles.
- Comprimés de méthotrexate, USP peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître quand il est administré à une femme enceinte. Les femmes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde ne doivent pas prendre Comprimés de méthotrexate, USP.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de commencer à prendre Comprimés de méthotrexate, USP si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :

- Vous avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique à Comprimés de méthotrexate, USP.
- Vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Comprimés de méthotrexate, USP peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître. Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par Comprimés de méthotrexate, USP et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament. Comprimés de méthotrexate, USP est susceptible de provoquer une stérilité (infertilité), qui peut être permanente. Ne manquez pas d'en discuter avec votre médecin avant de prendre Comprimés de méthotrexate, USP. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Comprimés de méthotrexate, USP peut causer de graves effets secondaires. N'allaitez pas pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- Vous avez des problèmes de poumon.
- Vous avez un problème de système immunitaire ou des infections.
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels que des vomissements, la diarrhée, des lésions ou une

inflammation dans la bouche, un ulcère ou une colite (inflammation de l'intestin).

- Vous êtes déshydraté, vous avez des vomissements fréquents ou de la diarrhée à répétition, ou vous transpirez beaucoup.
- Vous avez une maladie de peau.
- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.

Comprimés de méthotrexate, USP augmente la sensibilité à la lumière du soleil. Évitez l'exposition au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire pendant votre traitement.

### Précautions à prendre

- Ne prenez pas Comprimés de méthotrexate, USP à une dose supérieure à celle prescrite. Comprimés de méthotrexate, USP peut causer de graves réactions toxiques, parfois mortelles.
- Ne consommez pas d'alcool.
- Ne conduisez pas une automobile et ne faites pas fonctionner de machines avant de savoir comment Comprimés de méthotrexate, USP vous affecte puisqu'il peut causer des étourdissements et la fatigue.
- Buvez plus de liquide pour prévenir les problèmes de rein.
- Faites analyser régulièrement votre sang pour réduire le risque d'infection ou de saignement Comprimés de méthotrexate, USP peut faire baisser le nombre de globules blancs, ce qui augmente le risque d'infection ou de saignement.
- Consultez votre médecin 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 (système immunitaire) est amoindrie pendant le traitement par Comprimés de méthotrexate, USP.

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

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dites à votre professionnel de la santé si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments, des vitamines, des minéraux, des suppléments ou des produits de médecine douce. Comprimés de méthotrexate, USP peut interagir avec d'autres médicaments comme :

Ne prenez pas Comprimés de méthotrexate, USP si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*. Ensemble, ces deux médicaments peuvent causer une myélocéphalopathie (c'est-à-dire une diminution de la production de cellules sanguines par la moelle des os), l'apparition d'ulcères dans la bouche, une inflammation de la bouche, une inflammation des reins et des lésions au système nerveux.

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique ou AAS),
- les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine,
- les médicaments qui peuvent endommager le foie (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes),
- la phénylbutazone,
- la phénytoïne (pour traiter les crises convulsives),
- le probénécide,
- l'amphotéricine B (qui peut endommager les reins),
- certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinaquine et le chloramphénicol,
- la théophylline,
- la mercaptopurine,
- l'acide folique ou l'acide folinique,
- la cytarabine ou d'autres chimiothérapies,
- la radiothérapie,
- la L-asparaginase (un médicament utilisé dans le traitement du cancer),
- les inhibiteurs de la pompe à protons (des médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à la sécrétion d'acide),
- la pyriméthamine (un médicament antiparasitaire),
- le protoxyde d'azote (un gaz pour inhalation utilisé afin de prévenir la douleur durant certaines interventions médicales),
- l'amiodarone (un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque),
- les sulfamides hypoglycémisants (des médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang), l'acide aminobenzoïque, les sulfonamides,
- les globules rouges concentrés (utilisés pour les transfusions de sang),
- la PUVAthérapie (qui utilise des rayons ultraviolets pour traiter des maladies de peau graves),
- le triamterène (un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle et réduire l'enflure).

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

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Comprimés de méthotrexate, USP seulement tel qu'indiqué par votre médecin. N'en prenez pas plus ou moins, et ne le prenez pas plus souvent que votre médecin vous l'a prescrit. La quantité exacte de médicament dont vous avez besoin a été soigneusement déterminée. En prendre trop peut augmenter le risque d'effets secondaires, tandis qu'en prendre trop peu pourrait ne pas améliorer votre état. Consultez votre médecin si vous ne savez pas au juste comment prendre votre médicament.

- La plupart des patients prennent Comprimés de méthotrexate, USP une fois par semaine; la dose prescrite est prise un seul jour de la semaine.
- Dans certains cas, le professionnel de la santé demande à son patient de prendre 3 doses de Comprimés de méthotrexate, USP à 12 heures d'intervalle, et ce, une fois par semaine; le patient ne doit pas prendre plus de 3 doses par semaine.
- Comprimés de méthotrexate, USP ne doit jamais être pris tous les jours pour le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde. De même, dans la plupart des cas de cancers, Comprimés de méthotrexate, USP ne doit pas être pris tous les jours.
- La prise de Comprimés de méthotrexate, USP une fois par jour ou à une dose supérieure à la dose prescrite peut provoquer de graves complications, qui nécessitent souvent l'hospitalisation et qui entraînent parfois la mort. Prendre même un peu de Comprimés de méthotrexate, USP tous les jours pendant moins d'une semaine peut causer de graves conséquences, y compris la mort.
- Choisissez le jour de la semaine où vous aurez le plus de chances de vous souvenir de prendre Comprimés de méthotrexate, USP et prenez-le ce jour-là chaque semaine.
- Chaque fois que vous faites exécuter votre ordonnance, vérifiez si la dose ou le nombre de comprimés à prendre ont changé.

Comprimés de méthotrexate, USP est souvent administré en combinaison avec certains d'autres médicaments. Si vous prenez une combinaison de médicaments, assurez-vous de prendre chacun d'entre eux au bon moment et ne les mélangez pas. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous aider à planifier la prise de vos médicaments aux bons moments.

Pendant que vous utilisez Comprimés de méthotrexate, USP, votre médecin pourrait vous demander de boire davantage de liquides afin de vous faire uriner plus souvent. Ceci aidera le médicament à être éliminé du corps, préviendra les troubles rénaux et maintiendra le bon fonctionnement de vos reins.

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

#### **Dose habituelle :**

La dose de Comprimés de méthotrexate, USP sera différente pour chaque patient. La dose utilisée peut dépendre d'un nombre de choses, y compris la raison pour laquelle ce médicament a été prescrit, la taille du patient, et la nécessité, ou non, de prendre d'autres médicaments en même temps. Votre médecin pourrait réduire votre dose si vous avez des problèmes de reins. Si vous prenez Comprimés de méthotrexate, USP à la maison, suivez les directives de votre médecin ou les instructions sur l'étiquette. Si vous avez des questions sur la bonne dose de Comprimés de méthotrexate, USP, demandez à votre médecin.

#### **Surdose :**

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de

Comprimés de méthotrexate, USP, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou avec le centre antipoison de votre région, et ce, même si vous n'avez pas de symptômes.

- Faites ceci même si vous n'avez aucun signe de douleur.
- Apportez toujours la bouteille de médicament étiquetée avec vous, même si elle est vide.

#### **Dose oubliée :**

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

### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

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

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

Les effets secondaires les plus courants comprennent :

- Maux d'estomac, douleurs d'estomac, vomissements, nausée, perte d'appétit, étourdissements, frissons et fièvre, diarrhée, ou stomatite aphteuse sur les lèvres ou dans la bouche
- Une diminution des globules blancs. Ceci peut réduire votre résistance aux infections et augmenter vos risques de stomatite aphteuse, de septicémie, ou d'inflammation des vaisseaux sanguins
- Fatigue

Des effets secondaires moins courants sont :

- Maux de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, bourdonnement dans les oreilles, yeux sensibles, érythème de la peau, sensibilité accrue aux rayons de soleil, ou perte de poids inexplicite
- Une diminution du nombre d'autres cellules sanguines. Ceci peut augmenter vos risques d'ecchymoses, de saignement, ou de fatigue
- Dommages aux poumons
- Dommages au fœtus
- Convulsions

Rarement, Comprimés de méthotrexate, USP peut causer d'autres effets secondaires, y compris :

- Dommages au foie, dommages aux reins, miction douloureuse ou difficile, douleur au bas du dos ou sur le côté, sang dans l'urine ou les selles, urine foncée
- Crises épileptiques, troubles de vision, cécité à court terme

- Somnolence, faiblesses
- Voix enrouée
- Vomis sanguinolents, selles noires ou poisseuses, ou points rouges minuscules sur la peau
- Peau rougeâtre ou blanchâtre, acné, furoncles, peau jaune ou yeux qui démangent
- Impotence ou perte d'appétit sexuel, diminution de fertilité, avortement
- Diabète, amaigrissement des os, muscles et articulations douloureuses
- Faible tension artérielle.
- Ulcères gastro-intestinaux

Plus rarement, il peut causer :

- Rougeurs de la peau et autres troubles de la peau.
- Le cancer du système lymphatique, mort subite.
- Réactions allergiques graves.
- Leucoencéphalopathie.
- Lésions au cœur

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

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE |  |  |                   |   |
|--|--|--|-------------------|---|
| Symptôme/effet   |  | Consultez votre médecin ou votre pharmacien  |                   | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|  |  | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas |   |
| Commun   | Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales ou ulcères de la bouche   |  |                   | √   |
|  | Mal de gorge, fièvre, frissons, ou inflammation des glandes  |  | √                 |   |
|  | <b>Inflammation des poumons</b> : toux sèche (sans production de mucus) persistante, essoufflement et fièvre |  | √                 |   |
| Peu commun   | Douleurs de poitrine, toux, difficulté à respirer, ou fièvre   |  |                   | √   |
|  | Saignement ou ecchymose inhabituels  |  |                   | √   |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE |   |  |                   |   |
|--|---|--|-------------------|---|
| Symptôme/effet   |   | Consultez votre médecin ou votre pharmacien  |                   | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|  |   | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas |   |
|  | Maux de tête intenses.  |  |                   | √   |
| Rare   | Signes de réaction allergique grave : rougeurs de la peau, démangeaisons, serrement à la poitrine, sifflement, étourdissements, urticaire, faiblesses, battements de cœur rapides, difficulté à respirer, et/ou le visage, les lèvres, ou la langue enflammée |  |                   | √   |
|  | Douleur ou difficulté à uriner, douleur au bas du dos ou sur le côté, sang dans l'urine ou les selles, urine foncée   |  | √                 |   |
|  | Jaunissement des yeux ou de la peau   |  |                   | √   |
|  | <b>Insuffisance rénale/lésions aux reins (incapacité des reins à fonctionner normalement) :</b> enflure des mains, des chevilles ou des pieds; nausées, vomissements; sang dans l'urine; variation de la fréquence ou du volume des mictions                  |  |                   | √   |
| Inconnu  | <b>Problèmes gastro-intestinaux :</b> grande douleur abdominale, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements, soif extrême, difficulté à uriner ou à déféquer  |  |                   | √   |

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

| Symptôme/effet |   | Consultez votre médecin ou votre pharmacien  |                   | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|----------------|---|--|-------------------|---|
|                |   | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas |   |
| Inconnu        | <b>Problèmes liés au système nerveux central :</b><br>changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire |  |                   | √   |
|                | <b>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) :</b><br>fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue  |  |                   | √   |
|                | <b>Hémorragie alvéolaire :</b><br>crachats de sang d'apparition subite  |  |                   | √   |

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Comprimés de méthotrexate, USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*



**Déclaration des effets secondaires**

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

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.
- Entrez-les dans des comprimés de méthotrexate, USP entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Conservez le récipient dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.
- Ne conservez pas vos médicaments s'ils sont périmés ou si vous n'en avez plus besoin. Assurez-vous que les médicaments mis au rebut soient hors de la portée et de la vue des enfants.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

REMARQUE : Le dépliant RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR fournit les tout derniers renseignements disponibles au moment de l'impression.

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI, au : 1-800-463-6001.

Ce dépliant a été rédigé par :

Pfizer Canada SRI  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 12 septembre 2019