



Objet : Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire de **METHOTREXATE MEDAC 25 mg/ml, solution injectable en flacon de 2 ml**, initialement destiné au marché allemand pour pallier la rupture de stock de la spécialité **METHOTREXATE VIATRIS 50 mg/ 2ml, solution injectable en flacon de 2 ml**.

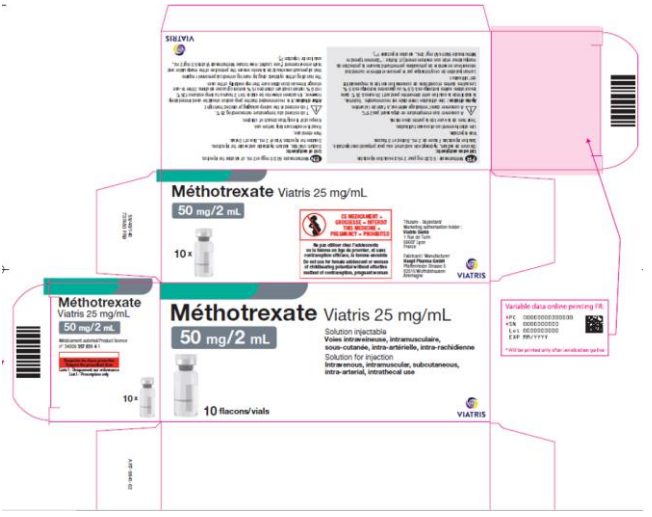
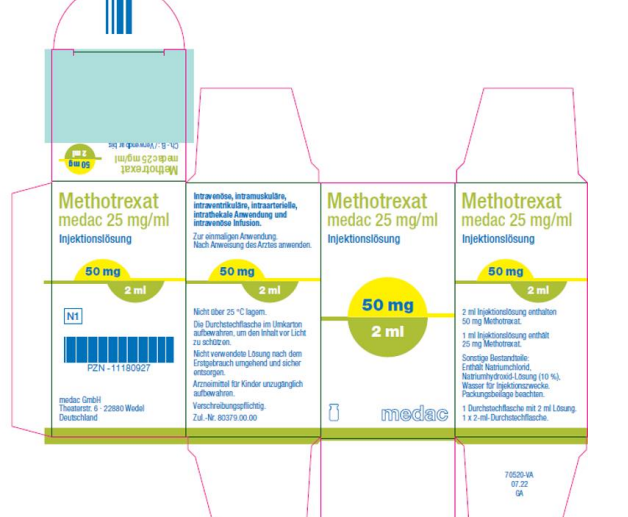
Information à l'attention des pharmaciens hospitaliers, hématologues, oncologues, médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang et aux cadres de santé des services correspondants.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Dans le cadre de fortes tensions d'approvisionnement en Méthotrexate sur le marché et afin d'assurer la continuité de traitement des patients traités par ce dosage dans les meilleures conditions, en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), Viatris Santé met à votre disposition, à titre exceptionnel et transitoire, la spécialité METHOTREXAT MEDAC 25mg/ml Injektionslösung, initialement destinée au marché allemand.

Vous trouverez ci-dessous un tableau comparatif des principales caractéristiques des deux spécialités :

<p><u>METHOTREXATE VIATRIS 50 mg/ 2ml, solution injectable</u> Flacon de 2 ml, 50 mg / 2 ml</p>	<p><u>METHOTREXAT MEDAC 25mg/ml Injektionslösung</u> Flacon de 2 ml, 50 mg / 2 ml</p>
<p>Voie IV, SC, IM, IA et IR</p>	<p>Voie IV, IM, IA et IR, intra-ventriculaire et perfusion intraveineuse continue Attention, le produit ne doit pas être utilisé en SC.</p>
	

<p>METHOTREXATE VIATRIS 50 mg/ 2ml, solution injectable Flacon de 2 ml, 50 mg / 2 ml</p>	<p>METHOTREXAT MEDAC 25mg/ml Injektionslösung Flacon de 2 ml, 50 mg / 2 ml</p>
	
<p>Excipients : sodium (sous forme de chlorure de sodium et hydroxyde de sodium), eau pour préparations injectables</p>	<p>Excipients : hydroxyde de sodium (adaptation du pH), chlorure de sodium, eau pour injections</p>
<p>Conservation avant dilution :</p> <p>A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.</p>	
<p>Conservation après dilution :</p> <p>Après dilution : une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité de la solution a été démontrée pendant 12 heures à 25°C dans les solutions salées isotoniques à 0,9 % ou glucosées isotoniques à 5 %. Les autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.</p>	<p>Conservation après dilution :</p> <p>Après dilution : la stabilité chimique et physique durant l'emploi démontrée dans des solutions de glucose (5 %) et de chlorure de sodium (0,9 %) était de 24 heures à température ambiante sans protection particulière contre la lumière. D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées.</p>

L'utilisation du produit importé n'est autorisée que dans le cadre des indications validées par l'ANSM :

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens: traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Carcinomes de bronches à petites cellules.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques: traitement d'entretien.

A haute dose essentiellement :

- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.
- Ostéosarcomes.

.....

Ce médicament est un puissant « tératogène » humain, associé à un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérin et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse. Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte et chez l'adolescente et la femme en âge de procréer sans contraception efficace. Compte-tenu du potentiel génotoxique, la contraception est également recommandée chez l'homme traité sexuellement actif ou à leurs partenaires de sexe féminin. Pour l'ensemble des patientes, la contraception sera poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Cette spécialité présente le même dosage à 25 mg/ml et les mêmes indications thérapeutiques. Nous vous invitons à faire usage des pratiques d'utilisation et recommandations habituelles du produit Viatris. Néanmoins, les informations du RCP de la spécialité METHOTREXAT MEDAC diffèrent de celles du RCP de la spécialité METHOTREXATE VIATRIS. Le RCP de la spécialité METHOTREXATE MEDAC est joint en annexe.

La notice et le RCP du METHOTREXATE VIATRIS 50mg/2ml solution injectable sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

Les boîtes contiennent 1 flacon de 2 ml. Le conditionnement extérieur est celui d'origine de MEDAC destiné au marché allemand.

Le laboratoire MEDAC France prend en charge la responsabilité du lot importé, notamment en ce qui concerne l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations produit. Pour toute demande, nous vous invitons à contacter MEDAC France :

- Réclamations qualité : qualite@medac.fr
- Cas de Pharmacovigilance et demande d'information médicale : pharmacovigilance@medac.fr

Les commandes doivent être directement adressées au service Clients Hôpital Viatris Santé sous le code UCD habituel de la spécialité commercialisée en France.

Service clients Viatris Santé
Du lundi au vendredi de 8h30 à 17h30

TEL	0 800 69 70 69	Service & appel gratuits	FAX	0 800 69 70 70	Service & appel gratuits
------------	-----------------------	--------------------------	------------	-----------------------	--------------------------

@ serviceclientshopital@viatris.com

Nous vous remercions de prendre en compte cette information et de la relayer aux personnes concernées dans votre établissement.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, nos salutations distinguées.



Anne Yvon
Pharmacien Responsable

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Annexe

RCP de la spécialité METHOTREXAT MEDAC 25mg/ml solution injectable

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

MISES EN GARDE

Le méthotrexate 25 mg/mL ne doit être administré **qu'une fois par semaine** s'il est utilisé pour le traitement de **maladies rhumatismales ou dermatologiques**.

La **dose doit être soigneusement ajustée** en fonction de la surface corporelle si le méthotrexate est utilisé pour le traitement de **maladies tumorales**.

Des cas d'intoxication mortelle ont été rapportés après l'administration de doses **mal calculées**. Les professionnels de la santé et les patients doivent être pleinement informés des risques d'effets toxiques.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

concentration	volume	quantité par flacon
25 mg de méthotrexate par mL (2,5 %)	2,0 mL	50 mg
25 mg de méthotrexate par mL (2,5 %)	10 mL	250 mg
25 mg de méthotrexate par mL (2,5 %)	20 mL	500 mg
25 mg de méthotrexate par mL (2,5 %)	40 mL	1 000 mg
25 mg de méthotrexate par mL (2,5 %)	200 mL	5 000 mg

Un flacon de 2 mL contient 50 mg de méthotrexate.

Un flacon de 10 mL contient 250 mg de méthotrexate.

Un flacon de 20 mL contient 500 mg de méthotrexate.

Un flacon de 40 mL contient 1 000 mg de méthotrexate.

Un flacon de 200 mL contient 5 000 mg de méthotrexate.

Excipient à effet notoire : sodium

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution jaune, limpide

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

.....
Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable peut être utilisé dans les indications suivantes :

- Formes sévères de psoriasis, en particulier en plaques, ne répondant pas suffisamment aux traitements conventionnels tels que la photothérapie, la PUVAthérapie et les rétinoïdes, et rhumatisme psoriasique aggravé
- Leucémie lymphocytaire aiguë (LLA)
 - en association avec d'autres médicaments cytotoxiques
- Prophylaxie et traitement de la leucémie méningée (administration par voie intrathécale)
- Lymphomes non hodgkiniens
 - en association avec d'autres médicaments cytotoxiques chez les patients adultes atteints de lymphomes non hodgkiniens de degré de malignité intermédiaire ou élevé
 - en association avec d'autres médicaments cytotoxiques chez les patients pédiatriques
- Cancer de la tête et du cou
 - en monothérapie palliative chez les patients atteints d'une maladie métastatique ou récidivante
- Cancer du sein
 - en association avec d'autres médicaments cytotoxiques chez les patients comme traitement adjuvant après résection de la tumeur ou mastectomie et comme traitement palliatif en cas de maladie avancée
- Choriocarcinome et maladies trophoblastiques assimilées
 - en monothérapie chez les patients présentant un bon pronostic (faible risque)
 - en association avec d'autres médicaments cytotoxiques chez les patients dont le pronostic est mauvais (risque élevé)
- Ostéosarcome
 - en association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement adjuvant et néoadjuvant
- Cancer de la vessie
 - en association avec d'autres médicaments cytotoxiques

4.2 Posologie et mode d'administration

Mises en garde importantes concernant la posologie de Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable (méthotrexate)

Dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable (méthotrexate) **ne doit être utilisé qu'une fois par semaine**. Les erreurs de posologie dans l'utilisation de Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable (méthotrexate) peuvent entraîner des réactions indésirables graves, notamment le décès. Veuillez lire très attentivement cette section du Résumé des caractéristiques du produit.

Remarque : Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable (5 000 mg/200 mL, 1 000 mg/40 mL, 500 mg/20 mL et 250 mg/10 mL) ne convient pas à une utilisation par voie intrathécale et intraventriculaire.

Le méthotrexate ne doit être prescrit que par un médecin ayant une expérience de la chimiothérapie par antimétabolites et de l'utilisation du méthotrexate et disposant d'une parfaite connaissance des risques liés au traitement par méthotrexate. La posologie du traitement doit être décidée au cas par cas pour le patient, en se référant aux protocoles de traitement en vigueur.

Le méthotrexate peut être utilisé sous forme d'injection par voie intraveineuse, intramusculaire, intraventriculaire, intraartérielle ou intrathécale, ainsi que sous forme de perfusion intraveineuse. Dans le cadre d'un traitement à doses élevées, le méthotrexate est administré en perfusion intraveineuse continue (glucose, solution saline isotonique). Les doses sont généralement basées sur le poids corporel ou la surface corporelle

.....
 du patient. Les doses totales supérieures à 100 mg sont généralement administrées par perfusion intraveineuse.

Il convient d'utiliser les formes pharmaceutiques présentant les dosages les plus faibles possible. Des cas d'intoxication fatale ont été rapportés après une administration par voie intraveineuse de doses mal calculées. Par conséquent, les doses doivent être soigneusement calculées pour tous les patients.

Avant de commencer un traitement en association impliquant une dose élevée de méthotrexate, les numérations des leucocytes et des thrombocytes doivent présenter des valeurs supérieures à respectivement 1 000 à 1 500/ μ L pour les leucocytes et 50 000 à 100 000/ μ L pour les thrombocytes. Lors de l'application d'un traitement par méthotrexate à doses élevées, la concentration sérique de méthotrexate doit être contrôlée à intervalles réguliers. Les temps d'échantillonnage et les valeurs maximales des concentrations sériques toxiques de méthotrexate qui nécessitent des mesures telles qu'une augmentation de la dose de folinate de calcium ou une réhydratation intraveineuse peuvent être issus des protocoles thérapeutiques individuels.

Pour les instructions concernant la dilution du produit avant administration, voir la rubrique 6.6.

Le contact du méthotrexate avec la peau et les muqueuses doit être évité. En cas de contamination de la peau par le méthotrexate, il convient de la laver immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins dix minutes.

Un traitement par méthotrexate nécessite impérativement de mesurer le taux sérique de méthotrexate.

Il est utile de diviser le traitement par méthotrexate selon le schéma suivant.

Traitement à faibles doses	Dose unique inférieure à 100 mg/m ²
Traitement à doses moyennes	Dose unique comprise entre 100 mg/m ² et 1 000 mg/m ²
Traitement à doses élevées	Dose unique supérieure à 1 000 mg/m ²
Pour les doses de méthotrexate supérieures à environ 100 mg/m ² en dose unique, le traitement par méthotrexate doit être suivi de l'administration de folinate de calcium (voir traitement de secours par le folinate de calcium).	

Traitement par méthotrexate à doses élevées (> 1 000 mg/m² de surface corporelle)

Des doses élevées peuvent entraîner la précipitation du méthotrexate et de ses métabolites dans les tubules rénaux. Une réhydratation avancée et une alcalinisation de l'urine à un pH de 6,5 à 7,0 par l'administration orale ou intraveineuse de bicarbonate de sodium (par exemple, comprimés de 625 mg 5 fois toutes les trois heures) ou d'acétazolamide (par exemple, 500 mg par voie orale quatre fois par jour) sont recommandées à titre préventif.

Un traitement par méthotrexate à doses élevées ne doit être mis en place que si la concentration de créatinine est comprise dans des valeurs normales. Si des éléments indiquent une atteinte de la fonction rénale (par exemple, des effets indésirables notables d'un précédent traitement par le méthotrexate ou des troubles du jet urinaire), la clairance de la créatinine doit être évaluée. Il convient de se référer aux protocoles publiés en vigueur pour établir la dose, la méthode et la séquence d'administration. Un traitement par méthotrexate à doses élevées doit être suivi d'un traitement de secours par le folinate de calcium (voir également rubrique 4.4).

Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale

Le méthotrexate est principalement éliminé par voie rénale. Chez les patients présentant des troubles de la clairance de la créatinine, son élimination peut être plus lente et entraîner des effets secondaires sévères. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les schémas posologiques doivent être ajustés en fonction de la clairance de la créatinine et des concentrations sériques de méthotrexate. La fonction rénale peut être altérée par l'utilisation du méthotrexate.

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale.

.....
 Les ajustements posologiques suivants ont été utilisés. Il convient de se référer aux protocoles de traitement publiés en vigueur.

Clairance de la créatinine > 80 mL/min :
 100 % de la dose standard recommandée
 Clairance de la créatinine = 80 mL/min :
 75 % de la dose standard recommandée
 Clairance de la créatinine = 60 mL/min :
 63 % de la dose standard recommandée
 Clairance de la créatinine < 60 mL/min :
 utilisation de traitement alternatif

Patients présentant une accumulation pathologique de fluides

L'élimination du méthotrexate est réduite chez les patients présentant une accumulation pathologique de fluides (fluides dans le troisième espace) comme dans le cas d'ascites ou d'épanchements pleuraux qui peuvent entraîner une augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate et une toxicité inattendue. Les épanchements pleuraux et les ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par méthotrexate. La dose de méthotrexate doit être réduite en fonction des concentrations sériques de méthotrexate.

Personnes âgées

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande prudence chez les personnes âgées. Les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour identifier au plus tôt les signes de toxicité du méthotrexate. Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale, ainsi que de la diminution des réserves de folates liée au vieillissement. Pour les patients âgés de plus de 55 ans, des protocoles thérapeutiques modifiés sont mis en œuvre, pour le traitement de la LLA par exemple.

Population pédiatrique

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence au sein de la population pédiatrique. Il convient de se référer aux protocoles thérapeutiques de référence pour établir la dose, la méthode et la séquence d'administration. Des cas d'intoxication fatale ont été rapportés après une administration par voie intraveineuse et par voie intrathécale de doses mal calculées. Par conséquent, les doses doivent être soigneusement calculées pour la population pédiatrique.

Pour des informations détaillées sur les examens recommandés et les mesures de sécurité, voir rubrique 4.4.

Pendant le traitement par méthotrexate, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'éviter toute toxicité sévère.

Les recommandations d'utilisation et de dosage pour l'administration du méthotrexate dans différentes indications varient considérablement. Certains protocoles thérapeutiques et dosages courants, qui se sont avérés efficaces dans le traitement de la maladie au cas par cas, sont indiqués ci-dessous.

Il convient de toujours se référer aux protocoles publiés en vigueur pour établir la dose, la méthode et la séquence d'administration.

Psoriasis sévère et généralisé résistant au traitement, y compris rhumatisme psoriasique

Il est recommandé d'administrer une dose test de 5 à 10 mg par voie parentérale une semaine avant le traitement afin de détecter les réactions indésirables idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine, administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse. La dose doit être augmentée progressivement, mais ne doit pas, en général, dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg de méthotrexate. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier à une myélosuppression. La réponse au traitement est généralement attendue en 2 à 6 semaines environ. Lorsque le résultat thérapeutique souhaité est atteint, la dose doit être

.....
réduite progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

a) Administration par voie intraveineuse et par voie intramusculaire de méthotrexate pour le traitement des tumeurs

Choriocarcinome et maladies trophoblastiques assimilées (par exemple, môle hydatiforme et chorio- adénome destruens)

Les schémas posologiques suivants ont été utilisés. Il convient de toujours se référer aux protocoles publiés en vigueur.

Patients à risque faible

15 à 30 mg/m² par voie intramusculaire pendant cinq jours en association avec l'acide folinique. En général, ces traitements peuvent être répétés 3 à 5 fois si nécessaire, avec des périodes de repos d'une ou plusieurs semaines entre les traitements, jusqu'à ce que tout symptôme toxique disparaisse.

Patients à risque élevé

En association : Méthotrexate IV en doses uniques de 300 mg/m² de surface corporelle. Des informations détaillées sont disponibles dans les protocoles de traitement publiés en vigueur tels que le protocole EMA/CO.

Cancer du sein

Le méthotrexate a été utilisé à une dose de 40 mg/m² par voie intraveineuse le premier et le huitième jour du cycle en association avec le cyclophosphamide par voie orale ou intraveineuse et le fluorouracile IV dans le cadre du protocole CMF.

Cancer de la tête et du cou

Monothérapie : 40 à 60 mg de méthotrexate/m² de surface corporelle peuvent être administrés une fois par semaine en bolus intraveineux. Il convient de toujours se référer aux protocoles de traitement publiés en vigueur.

Lymphomes non hodgkiniens

Le méthotrexate est utilisé pour le traitement du lymphome non hodgkinien chez l'enfant et l'adulte dans le cadre de protocoles thérapeutiques complexes. Le méthotrexate est utilisé en fonction de la phase de la maladie, de l'âge et du type histologique dans le cadre de diverses polychimiothérapies. Il convient de toujours se référer aux protocoles thérapeutiques publiés en vigueur.

Population pédiatrique

Posologie pour le traitement par méthotrexate à doses moyennes ou élevées : doses uniques de 300 à 5 000 mg/m² en perfusion intraveineuse. Des informations détaillées sont disponibles dans les protocoles thérapeutiques publiés en vigueur, par exemple celui du groupe de travail NHL-BFM.

Adultes (malignité intermédiaire et élevée)

Le méthotrexate est utilisé en association avec la prednisone, la doxorubicine, le cyclophosphamide, l'étoposide, la cytarabine, la bléomycine et la vincristine en dose unique de 120 mg/m² de surface corporelle.

Cas du lymphome non hodgkinien localisé au niveau du SNC

Dans les études cliniques, une dose efficace comprise entre 1,5 g/m² et 4 g/m² administrée par voie IV en dose unique a été utilisée dans le cadre d'une monothérapie ou en association. Des informations détaillées sont disponibles dans les protocoles thérapeutiques publiés en vigueur.

Leucémie lymphocytaire aiguë (LLA)

Les schémas posologiques suivants ont été utilisés. Il convient de toujours se référer aux protocoles publiés en vigueur.

À faibles doses, le méthotrexate est utilisé dans le cadre de protocoles thérapeutiques complexes pour le maintien de la rémission chez les enfants et les adultes atteints de leucémies lymphocytaires aiguës. Les doses uniques habituelles se situent entre 20 et 40 mg/m² de méthotrexate.

.....

Le choix d'une association thérapeutique appropriée peut être déterminé par des facteurs tels que l'appartenance à un groupe à risque, l'âge et les sous-groupes immunologiques. Pour les LLA de type B, des protocoles thérapeutiques spécifiques sont utilisés.

LLA chez l'enfant

La dose unique habituelle est de 1 g/m² à 5 g/m² de surface corporelle (pendant le traitement de consolidation). Des informations détaillées sont disponibles dans les protocoles thérapeutiques publiés en vigueur ALL-BFM.

LLA chez l'adulte

La dose unique habituelle est de 1,5 g/m² de surface corporelle conformément au protocole thérapeutique GMALL.

Cancer de la vessie

Le méthotrexate est utilisé en association avec la vinblastine, la doxorubicine et le cisplatine (schéma M-VAC) à la dose de 30 mg/m² de surface corporelle.

Des informations détaillées sont disponibles dans les protocoles de traitement publiés en vigueur tels que le protocole M-VAC.

Ostéosarcome

Une chimiothérapie adjuvante efficace nécessite l'administration de plusieurs médicaments chimiothérapeutiques cytotoxiques. Le méthotrexate est administré par voie intraveineuse à doses élevées (6 à 12 g/m²) une fois par semaine. Un traitement de secours par le folinate de calcium est nécessaire. Des informations détaillées sont disponibles dans les protocoles thérapeutiques publiés en vigueur tels que le protocole COSS.

b) Administration par voie intrathécale

Pour l'administration par voie intrathécale, la concentration des dilutions ne doit pas dépasser 5 mg/mL.

Prophylaxie et traitement de la leucémie méningée (administration par voie intrathécale)

Remarque : Pour la présentation 50 mg/2 mL uniquement !

Certains patients atteints de leucémie peuvent subir une invasion leucémique du système nerveux central : le LCR (= liquide céphalo-rachidien) doit être examiné chez tous les patients atteints de leucémie. Le passage du méthotrexate du sang au liquide céphalo-rachidien est minime et, pour un traitement approprié, le médicament doit être administré par voie intrathécale.

Le méthotrexate peut être administré à titre prophylactique dans tous les cas de leucémie lymphocytaire. Des doses élevées peuvent provoquer des convulsions et la survenue d'effets secondaires indésirables, comme avec toute injection intrathécale. Ils sont généralement de nature neurologique.

Les calculs de doses suivants ont été utilisés. Il convient de se référer aux protocoles publiés en vigueur pour obtenir les informations de dosage, de méthode et de séquence d'administration.

Nourrissons âgés de moins de 1 an	6 mg de méthotrexate
Nourrissons âgés de 1 an	8 mg de méthotrexate
Enfants âgés de 2 ans	10 mg de méthotrexate
Enfants âgés de 3 ans à 8 ans	12 mg de méthotrexate
Patients âgés de plus de 8 ans	12 mg à 15 mg max. de méthotrexate

4.3 Contre-indications

Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

-
- Insuffisance rénale
 - Troubles fonctionnels prononcés du système hématopoïétique tels qu'anémie, leucopénie et/ou thrombopénie (par exemple à la suite d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie)
 - Myélosuppression
 - Infections actives sévères
 - Syndrome(s) d'immunodéficience manifeste(s) ou étayé(s) par des résultats de laboratoire,
 - Allaitement maternel (voir rubrique 4.6.)
 - Insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min)
 - Abus d'alcool
 - Stomatite, ulcération gastro-intestinale
- En outre, pour les indications non oncologiques
- Grossesse (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable ne doit être prescrit que par un médecin ayant une expérience de la chimiothérapie par antimétabolites et de la prise en charge des indications approuvées.

En raison du risque d'intoxication fatale ou sévère lors du traitement par méthotrexate, des doses moyennes ou élevées ne doivent être utilisées que chez les patients souffrant de maladies tumorales mettant en jeu le pronostic vital. De rares cas de décès ont été rapportés après un traitement de tumeurs par méthotrexate.

Les patients qui suivent un traitement par méthotrexate doivent être étroitement surveillés afin de prévenir toute intoxication et d'identifier rapidement les effets secondaires toxiques.

Une surveillance particulièrement stricte du patient est indiquée à la suite d'une radiothérapie (en particulier du bassin), de troubles fonctionnels du système hématopoïétique (par exemple après une radiothérapie ou une chimiothérapie), d'altération de l'état général ainsi que pour les patients d'âge avancé et les très jeunes enfants. Les patients doivent être pleinement informés par le médecin des risques et des bénéfices du traitement, de la nécessité d'informer immédiatement le médecin en cas d'apparition de signes toxiques, ainsi que des examens nécessaires et des mesures de sécurité à prendre pendant le traitement.

L'arrêt du traitement par méthotrexate ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet suite aux effets toxiques.

Un traitement par méthotrexate nécessite impérativement de mesurer le taux sérique de méthotrexate.

Les patients présentant des épanchements pleuraux ou des ascites doivent être drainés avant le traitement, ou le traitement doit être interrompu (voir section 4.2).

En cas de **stomatite, de diarrhée, d'hématémèse ou d'altération de la couleur des fèces**, le traitement par méthotrexate doit être interrompu en raison du risque d'entérite hémorragique, de perforation ou de déshydratation.

Les patients souffrant de **diabète insulino-dépendant** doivent être étroitement surveillés dû au risque de survenue de cirrhose hépatique et d'augmentation des transaminases.

Chez les patients atteints d'un cancer à croissance rapide, un **syndrome de lyse tumorale** peut survenir.

.....
En cas de **traitement préalable** par des médicaments présentant des effets **myélosuppresseurs** ou immunosuppresseurs (par exemple des cytostatiques) ou en cas de **radiothérapie** antérieure, une augmentation de la toxicité médullaire et de l'immunosuppression peut être observée.

Des cas de réactions indésirables neurologiques sévères, allant des céphalées à la paralysie, au coma et à des épisodes ressemblant à des accidents vasculaires cérébraux, ont été rapportés principalement chez des jeunes et des adolescents ayant reçu du méthotrexate **en association avec de la cytarabine**.

Une myélosuppression sévère inattendue (dans certains cas fatale), une anémie aplastique et une toxicité gastro-intestinale ont été rapportées lors d'une administration concomitante de méthotrexate (habituellement à doses élevées) avec des **médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS). Ces médicaments augmentent la toxicité du méthotrexate et la toxicité hématologique et gastro-intestinale qui en résulte peut conduire au décès.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques et hépatotoxiques (y compris l'alcool) doit être évitée.

Des cas de leucoencéphalopathie ont été rapportés après l'administration du méthotrexate par voie intraveineuse à des patients qui avaient été soumis à une **irradiation craniospinale**. Une **leucoencéphalopathie** chronique a également été rapportée chez des patients ayant reçu des doses élevées et répétées de méthotrexate avec un traitement de secours par le folinate de calcium, même en l'absence d'irradiation crânienne. L'arrêt du méthotrexate ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet. Il a été prouvé que l'utilisation conjointe de l'irradiation crânienne et du méthotrexate par voie intrathécale augmente l'incidence de la leucoencéphalopathie (voir section 4.8)

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients recevant du méthotrexate, principalement en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs. La LEMP peut conduire au décès et doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel établi pour les patients immunodéprimés qui présentent des symptômes neurologiques nouveaux ou s'aggravant.

Les signes de neurotoxicité (irritation méningée, parésie transitoire ou permanente, encéphalopathie) doivent être surveillés après l'**administration par voie intrathécale** de méthotrexate.

Un **syndrome neurologique aigu** transitoire a été observé chez des patients traités avec des doses élevées. Les manifestations de ce trouble neurologique peuvent comprendre des anomalies du comportement, des signes sensorimoteurs focaux, comprenant une cécité transitoire, et des réflexes anormaux. La cause exacte est inconnue.

En cas de **leucémie lymphocytaire aiguë**, le méthotrexate peut provoquer des douleurs dans la région épigastrique gauche (inflammation de la région épisplénique due à la destruction des cellules leucémiques).

Une surveillance stricte est nécessaire chez les patients présentant des **troubles de la fonction pulmonaire**.

Les **lésions pulmonaires, la pneumopathie interstitielle diffuse et l'alvéolite**, qui se caractérisent par des symptômes tels que dyspnée, toux (en particulier une toux sèche et non productive), fièvre, douleur thoracique, hypoxémie et infiltrat à la radiographie du thorax, peuvent être le signe d'une lésion potentiellement dangereuse et nécessitent l'interruption du traitement ainsi qu'une investigation approfondie. La biopsie du poumon révèle un œdème

.....

interstitiel, des infiltrats mononucléaires ou des granulomes. Le méthotrexate doit être interrompu chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et une investigation approfondie doit être effectuée pour exclure une infection. Les lésions pulmonaires peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement et ont été rapportées à toutes les doses, même à des doses aussi faibles que 7,5 mg/semaine.

En outre, une hémorragie pulmonaire alvéolaire a été rapportée avec le méthotrexate utilisé dans les indications rhumatologiques et apparentées. Cet événement peut également être associé à une vasculite et à d'autres comorbidités. En cas de suspicion d'hémorragie pulmonaire alvéolaire, il convient d'envisager des investigations rapides pour confirmer le diagnostic.

Des **infections opportunistes** potentiellement fatales, en particulier une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent survenir avec un traitement par méthotrexate. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, l'éventualité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être envisagée.

Des **réactions dermatologiques** sévères, dans certains cas fatales, notamment une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ou un syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportées avec du méthotrexate à doses uniques ou répétées.

La vaccination peut être inefficace pendant le traitement par méthotrexate et l'immunisation par des **vaccins à virus vivants** est généralement déconseillée. Des cas d'infections disséminées au virus de la vaccine ont été rapportés après une immunisation contre la variole chez des patients recevant un traitement par méthotrexate. Le méthotrexate a une certaine activité immunosuppressive et les réponses immunologiques à une vaccination concomitante peuvent être diminuées. L'effet immunosuppresseur du méthotrexate doit être pris en compte lorsque les réponses immunitaires des patients sont importantes ou essentielles.

En raison de son activité immunosuppressive, le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande prudence chez les patients présentant une infection active ou en présence d'asthénie. Il est généralement contre-indiqué chez les patients qui présentent un **syndrome d'immunodéficience** manifeste ou étayé par des résultats de laboratoire.

Des lymphomes malins peuvent survenir chez des patients recevant de faibles doses de méthotrexate. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté. Si les lymphomes ne présentent pas de signes de régression spontanée, une thérapie cytotoxique doit être instaurée.

Des cas de lymphomes ont été rapportés, réversibles après l'arrêt du traitement par méthotrexate pour certains d'entre eux. En outre, le rôle potentiel du méthotrexate dans l'apparition d'autres tumeurs malignes chez l'être humain a été évalué dans plusieurs études sans que les résultats confirment un risque de carcinogénéité.

Examens et mesures de sécurité recommandés

Une radiographie du thorax doit être réalisée en tant qu'examen de routine avant l'administration du méthotrexate. De plus, avant l'administration du méthotrexate, les examens de contrôle et les mesures de sécurité suivants sont recommandés. L'évaluation de référence doit comporter une formule sanguine complète (FSC) avec formule leucocytaire et numération plaquettaire, les enzymes hépatiques, les tests de la fonction rénale, une sérologie de l'hépatite (A, B et C), les tests de la fonction pulmonaire et un diagnostic de la tuberculose. L'analyse d'urine doit être réalisée dans le cadre des examens préliminaires et de suivi.

Pendant le traitement, les examens suivants doivent être réalisés :

- Surveillance de la concentration sérique de méthotrexate en fonction de la posologie du protocole thérapeutique mis en œuvre.
- Bilans réguliers de la cavité buccale et du pharynx pour évaluer les modifications au niveau des muqueuses. Une ulcération survient généralement avant une diminution du nombre de

.....
leucocytes et/ou de thrombocytes.

- Des numérations régulières des leucocytes et des thrombocytes doivent être réalisées entre une fois par jour et une fois par semaine.
- Une formule sanguine complète doit être réalisée de manière régulière, entre une fois par jour et une fois par semaine.
- L'exploration fonctionnelle rénale et hépatique, en particulier dans le cas d'un traitement par méthotrexate à doses élevées, doit être réalisée. La créatinine et l'ionogramme sanguin doivent être contrôlés les jours 2 et 3 afin d'identifier à un stade précoce tout trouble compromettant l'élimination du méthotrexate.
- Dans le cas d'un traitement à long terme, si cela est jugé nécessaire, des biopsies de moelle osseuse doivent être prélevées.
- Les dispositions en vue d'une éventuelle transfusion sanguine doivent être prises.

Les examens de suivi s'appliquent également aux patients recevant du méthotrexate par voie intrathécale.

Les analyses de laboratoire doivent être répétées au moins tous les 2 mois au cours du traitement par méthotrexate.

La **surveillance du taux sérique de méthotrexate** peut réduire de manière significative la toxicité du méthotrexate et une surveillance de routine du taux sérique de méthotrexate est nécessaire en fonction de la posologie ou du protocole thérapeutique.

Les patients qui souffrent des affections suivantes sont prédisposés à présenter des taux élevés ou persistants de méthotrexate : épanchement pleural, ascite, occlusion gastro-intestinale, traitement antérieur par cisplatine, déshydratation, acidurie, troubles de la fonction rénale. Certains patients peuvent présenter un retard dans la clairance du méthotrexate même en l'absence de ces éléments. Il est important que les patients soient identifiés dans les 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut ne pas être réversible.

Un traitement de **secours par du folinate de calcium** doit être mis en place à la suite d'un traitement à des doses de méthotrexate supérieures à 100 mg/m² de surface corporelle. La dose de folinate de calcium dépend de la dose de méthotrexate et de la durée du traitement. Un traitement de secours approprié par du folinate de calcium doit être instauré dans les 42 à 48 heures suivant l'administration du méthotrexate. Les concentrations sériques de méthotrexate doivent être mesurées après 24, 48 ou 72 heures afin de déterminer la durée du traitement de secours par le folinate de calcium. En cas de traitement par méthotrexate à doses élevées ou de surdosage accidentel en méthotrexate, le folinate de calcium est indiqué pour diminuer la toxicité du méthotrexate et contrer ses effets.

Une leucopénie et une thrombopénie se produisent habituellement 4 à 14 jours après l'administration de méthotrexate. Dans de rares cas, une récurrence de la leucopénie peut survenir 12 à 21 jours après l'administration de méthotrexate. Le traitement par méthotrexate ne doit être poursuivi que si le bénéfice dépasse le risque de myélosuppression sévère (voir rubrique 4.2).

Tests hépatiques : Le méthotrexate peut entraîner une **hépatite** aiguë, une fibrose chronique et une cirrhose (dans certains cas fatale).

Le traitement ne doit pas être instauré ou doit être interrompu en cas d'anomalies persistantes ou significatives des tests hépatiques, d'autres investigations non invasives de fibrose hépatique ou de biopsies du foie.

Une augmentation transitoire des taux de transaminases jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale a été rapportée chez des patients avec une fréquence de 13 à 20 %. Une augmentation persistante des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albumine

.....
 sanguine peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère. En cas d'augmentation persistante des enzymes hépatiques, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement doivent être envisagés.

Une perturbation des tests hépatiques n'est pas toujours observée en amont de changements sur le plan histologique, de fibrose et plus rarement de cirrhose hépatique. Certains cas de cirrhose présentent un taux de transaminases normal. Par conséquent, des méthodes diagnostiques non invasives de surveillance de la fonction hépatique doivent être envisagées outre les tests hépatiques. Une biopsie du foie doit être envisagée au cas par cas en tenant compte des comorbidités du patient, de ses antécédents médicaux et des risques associés à une telle intervention. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité comprennent des antécédents de consommation excessive d'alcool, une augmentation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, le diabète, l'obésité, une précédente mise en contact avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques et un traitement prolongé par méthotrexate.

D'autres médicaments hépatotoxiques ne doivent pas être administrés lors du traitement par méthotrexate, sauf en cas de nécessité absolue. La consommation d'alcool doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Un suivi plus strict des enzymes hépatiques doit être réalisé chez les patients qui prennent simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques.

Une prudence accrue doit être observée chez les patients qui présentent un diabète insulino-dépendant dans la mesure où sous traitement par méthotrexate, une cirrhose hépatique est survenue dans des cas isolés sans augmentation des transaminases.

Le méthotrexate peut entraîner une **réactivation d'une infection par le virus de l'hépatite B** et aggraver l'hépatite C. De rares cas de réactivation de l'hépatite B sont survenus après l'arrêt du traitement par méthotrexate. Des tests hépatiques doivent être réalisés dans le cas d'infections par les virus de l'hépatite B ou C. Pour certains patients infectés, un protocole thérapeutique alternatif doit être choisi.

Le méthotrexate peut provoquer une **lésion rénale** avec oligurie, anurie et augmentation des taux de créatinine pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë. La néphropathie toxique est principalement due à la précipitation du méthotrexate et de ses métabolites dans les tubules rénaux.

La fonction rénale doit être sous étroite surveillance avant, pendant et après le traitement.

Une attention particulière est recommandée en cas d'insuffisance rénale significative.

Le méthotrexate est principalement excrété par les reins. Son utilisation en présence de troubles de la fonction rénale, peut entraîner l'accumulation de quantités toxiques voire des lésions rénales additionnelles. Une réhydratation avancée et une alcalinisation de l'urine à un pH > 7,0 peuvent réduire la toxicité rénale. **Le débit urinaire et la valeur de pH de l'urine** doivent être surveillés lors de la perfusion de méthotrexate. Afin de réduire la toxicité rénale, une réhydratation intraveineuse et une alcalinisation de l'urine sont nécessaires (pH > 7).

Si des éléments indiquent une **atteinte de la fonction rénale** (par exemple, des effets indésirables notables d'un précédent traitement par le méthotrexate ou des troubles du jet urinaire), la clairance de la créatinine doit être évaluée. Un traitement par méthotrexate à doses élevées ne doit être mis en place que si la concentration de créatinine est comprise dans des valeurs normales. Le méthotrexate est principalement éliminé par voie rénale. Chez les patients présentant des troubles de la clairance de la créatinine, son élimination peut être plus lente et entraîner des effets secondaires sévères.

Il convient de se référer aux protocoles publiés en vigueur pour établir la dose, la méthode et la séquence d'administration. En cas d'augmentation de la concentration de créatinine sanguine, la dose doit être réduite. Si la concentration de créatinine sanguine dépasse 2 mg/dL (176,8 µmol/L), un autre traitement doit être envisagé, en

.....
particulier en cas d'administration de traitements concomitants qui réduisent l'élimination rénale ou altèrent la fonction rénale (par exemple des AINS).

Des vomissements, des diarrhées ou une stomatite peuvent entraîner une **déshydratation**, ce qui peut augmenter les effets toxiques. Le traitement par méthotrexate doit être interrompu jusqu'au rétablissement.

Lors de l'instauration du traitement, du changement de doses ou de périodes de risque accru d'augmentation des taux sanguins de méthotrexate (par exemple en cas de déshydratation, de troubles de la fonction rénale ou d'utilisation concomitante d'AINS), une surveillance plus fréquente peut également être indiquée.

Le méthotrexate doit être utilisé avec très grande prudence chez les patients présentant une colite ulcéreuse.

Lorsque le méthotrexate est associé à une radiothérapie, une nécrose des tissus mous ou une ostéonécrose peut survenir.

Des mesures appropriées doivent être prises en cas de diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes (c'est-à-dire un arrêt immédiat du méthotrexate), d'anomalies de la fonction rénale (suspension du traitement pendant au moins deux semaines), d'insuffisance rénale (ajustement de la dose), de diarrhées et de stomatite ulcéreuse (interruption du traitement).

Fertilité

Il a été rapporté que le méthotrexate induit des troubles de la fertilité, une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée chez l'être humain, pendant le traitement et durant une courte période après l'arrêt de celui-ci, en affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration. Ces effets semblent être réversibles après l'arrêt du traitement.

Tératogénicité — Risques pour la reproduction

Le méthotrexate présente une embryotoxicité et provoque des avortements et des malformations fœtales chez l'être humain. Par conséquent, les effets potentiels sur la reproduction, les avortements spontanés et les malformations congénitales doivent être discutés avec les patientes en âge de procréer (voir rubrique 4.6). Pour les indications non oncologiques, l'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser Méthotrexate 25 mg/mL solution injectable. En cas de traitement d'une femme en âge de procréer, une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et au moins pendant les six mois suivant l'arrêt. Pour des conseils en matière de contraception chez les hommes, voir rubrique 4.6.

Population pédiatrique

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence au sein de la population pédiatrique. Le traitement doit suivre les protocoles thérapeutiques publiés en vigueur pour les enfants.

Une neurotoxicité grave, se manifestant fréquemment par des crises convulsives focales ou généralisées, a été rapportée avec une fréquence accrue inattendue chez les patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ayant été traités par une dose intermédiaire de méthotrexate par voie intraveineuse (1 g/m²). Les patients symptomatiques présentaient souvent une leucoencéphalopathie et/ou des calcifications microangiopathiques lors des examens d'imagerie.

Personnes âgées

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande prudence chez les personnes âgées. Les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour identifier au plus tôt les signes de toxicité du méthotrexate. La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées.

.....

Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale, ainsi que de la diminution des réserves de folates liée au vieillissement. Pour les patients âgés de plus de 55 ans, des protocoles thérapeutiques modifiés sont mis en œuvre, pour le traitement de la LLA par exemple.

Sodium

Flacon de 2 mL

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 2 mL.

Flacon de 10 mL

Ce médicament contient 48,04 mg de sodium par flacon de 10 mL, ce qui équivaut à 2,40 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Flacon de 20 mL

Ce médicament contient 96,07 mg de sodium par flacon de 20 mL, ce qui équivaut à 4,80 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Flacon de 40 mL

Ce médicament contient 192,15 mg de sodium par flacon de 40 mL, ce qui équivaut à 9,61 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Flacon de 200 mL

Ce médicament contient 960,74 mg de sodium par flacon de 200 mL, ce qui équivaut à 48,04 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation d'**oxyde de diazote** potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme de l'acide folique et entraîne une augmentation de la toxicité pouvant se manifester par une myélosuppression et une stomatite sévères et imprévisibles et, en cas d'administration intrathécale, une augmentation sévère et imprévisible de la neurotoxicité. Même si cet effet peut être réduit par l'administration de folinate calcique, l'utilisation concomitante d'oxyde de diazote et de méthotrexate doit être évitée.

L'application concomitante d'**asparaginase-L** a un effet antagoniste vis-à-vis du méthotrexate.

La **coléstyramine** peut augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate en interrompant la circulation entérohépatique.

L'administration concomitante de **concentrés érythrocytaires** et de méthotrexate doit s'entourer de précautions. Chez les patients perfusés pendant plus de 24 heures avec du méthotrexate et ayant reçu ensuite des transfusions sanguines, une toxicité accrue a été constatée en raison de fortes concentrations sériques prolongées de méthotrexate.

Dans de rares cas, les sulfamides et l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole ont augmenté la myélosuppression chez les patients recevant du méthotrexate, probablement en raison de la baisse de la sécrétion tubulaire et/ou de l'effet additif antagoniste de l'acide folique. En présence d'un **déficit avéré en folates**, la toxicité du méthotrexate augmente. L'efficacité du traitement peut être perturbée par les préparations à base d'acide tétrahydrofolique. Les préparations de vitamines contenant de l'acide folique peuvent modifier la réponse au méthotrexate (« sur-supplémentation »).

.....
Les patients sous traitement concomitant par méthotrexate et d'autres **agents hépatotoxiques** potentiels (comme le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine, les rétinoïdes, l'alcool) doivent être étroitement surveillés en raison du risque accru d'hépatotoxicité.

Dans certains cas isolés de patients sous traitement par méthotrexate recevant des **corticostéroïdes** pour un zona, une forme disséminée de zona s'est manifestée.

Le méthotrexate en association avec le **léflunomide** peut augmenter le risque de pancytopenie.

Le méthotrexate augmente la concentration plasmatique de **mercaptopurine** par son interférence avec le métabolisme de premier passage. L'association entre méthotrexate et mercaptopurine peut donc nécessiter d'adapter la dose.

Aucun **agent anti-inflammatoire non stéroïdien** (tel que l'indométacine, l'ibuprofène) ne doit être administré avant un traitement à haute dose de méthotrexate ou pendant le traitement, par exemple en cas d'ostéosarcome. Il a été rapporté que l'administration concomitante de certains agents anti-inflammatoires non stéroïdiens et de méthotrexate avait augmenté et prolongé les concentrations sériques de méthotrexate, entraînant des décès dus à une forme sévère de toxicité gastro-intestinale et hématologique. Il a été signalé que ces médicaments réduisaient la sécrétion tubulaire du méthotrexate dans le modèle animal et pouvaient augmenter sa toxicité par l'augmentation de sa concentration.

Les **antibiotiques oraux**, tels que la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre, peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme du médicament par les bactéries.

Les pénicillines et les sulfamides peuvent réduire la clairance rénale du méthotrexate.

L'administration de doses faibles ou élevées de méthotrexate peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate s'accompagnant d'une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

Une diminution des **concentrations de phénytoïne** a été observée chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ayant reçu de la prednisone, de la vincristine, de la mercaptopurine, du méthotrexate à haute dose et une supplémentation en folinate calcique.

L'application de **pyriméthamine et cotrimoxazole** (triméthoprime) en association avec le méthotrexate peut provoquer une pancytopenie mégaloblastique aiguë, probablement à cause de l'inhibition additive de la dihydrofolate réductase.

L'application de la **procarbazine** pendant le traitement par méthotrexate à haute dose augmente le risque d'insuffisance de la fonction rénale.

L'utilisation concomitante d'**inhibiteurs de la pompe à protons** peut retarder l'élimination du méthotrexate et augmenter sa concentration dans le sérum.

Les patients sous traitement concomitant par méthotrexate et acitrétine ou d'autres **rétinoïdes** doivent être surveillés étroitement en raison du risque possible d'augmentation de l'hépatotoxicité.

.....
L'application concomitante du méthotrexate et de la **théophylline** peut réduire la clairance de la théophylline. La concentration de théophylline doit être surveillée en cas d'utilisation concomitante avec le méthotrexate.

Les salicylés, les dérivés de l'amidopyrine, la phénylbutazone, la diphénylhydantoïne (phénytoïne), les barbituriques, les tranquillisants, les tétracyclines, les sulfamides, la doxorubicine, le probénécide et l'acide p-aminobenzoïque, les agents antidiabétiques et les diurétiques **déplacent le méthotrexate lié aux protéines plasmatiques** et peuvent augmenter sa toxicité.

Les salicylés, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'acide p-aminohippurique, le probénécide, la pénicilline et les sulfamides peuvent **réduire la sécrétion tubulaire rénale** du méthotrexate et augmenter sa toxicité, en particulier avec des doses de méthotrexate de faible niveau. L'utilisation du méthotrexate avec ces médicaments doit être surveillée attentivement.

En cas de traitement préalable par des médicaments présentant des effets myélosuppresseurs ou **immunosuppresseurs** (comme les cytostatiques, les sulfamides, le chloramphénicol, la diphénylhydantoïne, les dérivés de l'amidopyrine), une augmentation de la toxicité médullaire et de l'immunosuppression peut être observée.

L'utilisation séquentielle du méthotrexate et du 5-fluorouracile peut entraîner une augmentation synergique des effets cytotoxiques.

L'utilisation concomitante d'agents cytostatiques potentiellement néphrotoxiques comme le cisplatine peut entraîner une **augmentation des effets néphrotoxiques**.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception féminine

Les femmes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement par méthotrexate et une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.4). Avant de débuter le traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques de malformations associées au méthotrexate et la présence d'une grossesse doit absolument être exclue en prenant des mesures appropriées, comme par la réalisation d'un test de grossesse. Les tests de grossesse doivent être répétés au cours du traitement selon les besoins cliniques (p. ex. après tout défaut de contraception). Les patientes ayant un potentiel de reproduction doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Contraception masculine

On ne sait pas si le méthotrexate est présent dans le sperme. Le méthotrexate s'est montré génotoxique dans les études chez l'animal, il est donc impossible d'exclure avec certitude le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes. Les données cliniques limitées ne semblent pas indiquer d'augmentation du risque de malformations ou d'avortements spontanés après une exposition paternelle au méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine). Pour des doses plus élevées, les données ne sont pas suffisantes pour estimer les risques de malformations ou d'avortements spontanés après une exposition paternelle. Par précaution, il est recommandé aux hommes sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une contraception fiable pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement par méthotrexate. Les hommes ne doivent pas donner leur sperme pendant le traitement ni pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du méthotrexate.

.....

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse en dehors de toute indication oncologique (voir rubrique 4.3). Si une grossesse débute pendant le traitement par méthotrexate et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement, la patiente doit recevoir des conseils médicaux concernant le risque d'effets nocifs sur l'enfant en lien avec le traitement et des échographies doivent être réalisées pour confirmer que le fœtus se développe normalement. Dans les études chez l'animal, le méthotrexate a présenté une toxicité sur la reproduction, surtout au cours du premier trimestre (voir rubrique 5.3). La tératogénicité du méthotrexate chez l'être humain a été démontrée. Des cas de mort fœtale, d'avortements spontanés et/ou d'anomalies congénitales (p. ex. craniofaciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités) ont été rapportés.

Le méthotrexate est un tératogène humain puissant, avec un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.

- Les avortements spontanés ont été rapportés chez 42,5 % des femmes enceintes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine), comparativement à un taux rapporté de 22,5 % chez des patientes appariées par maladie traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.

- Les malformations congénitales majeures ont concerné 6,6 % des nouveau-nés viables chez les femmes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, comparativement à environ 4 % des nouveau-nés viables parmi les patientes appariées par maladie traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.

Les données sont insuffisantes pour l'exposition au méthotrexate pendant la grossesse à des doses supérieures à 30 mg/semaine, mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations congénitales sont à attendre, en particulier à des doses fréquemment utilisées dans les indications oncologiques.

Lorsque le méthotrexate a été interrompu avant la conception, les grossesses se sont déroulées normalement. En cas d'utilisation dans les indications oncologiques, le méthotrexate ne doit pas être administré pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre. Le bénéfice du traitement doit être évalué au cas par cas par rapport au risque possible pour le fœtus. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant qu'elle prend du méthotrexate, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement pour éviter les effets indésirables graves chez les nourrissons allaités. Si l'utilisation du méthotrexate est inévitable pendant la période d'allaitement, l'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut altérer la fertilité. Il a été rapporté que le méthotrexate entraînait une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée chez l'être humain. Ces effets semblent réversibles après l'arrêt du traitement dans la plupart des cas. Dans les indications oncologiques, les femmes qui prévoient une grossesse sont invitées à consulter un centre de conseil génétique si possible avant le traitement, et les hommes doivent se faire conseiller sur la possibilité de conserver du sperme avant de débiter le traitement, car le méthotrexate peut être génotoxique à des doses assez fortes (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des symptômes touchant le système nerveux central, comme la fatigue et les vertiges, peuvent survenir pendant le traitement, c'est pourquoi, dans des cas isolés, le méthotrexate peut avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La survenue et la gravité des effets indésirables dépendent de la posologie et de la fréquence d'administration

.....

du méthotrexate. Cependant, étant donné que des effets indésirables graves peuvent survenir même à faibles doses, il est indispensable que le médecin surveille les patients à intervalles réguliers rapprochés. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés tôt. Dans de très rares cas, les effets indésirables sévères mentionnés ci-dessous peuvent être mortels.

Si de tels effets indésirables surviennent, la posologie doit être réduite ou le traitement doit être arrêté et des contre-mesures appropriées doivent être prises (voir rubrique 4.9). Le traitement par méthotrexate ne doit être repris qu'avec précaution, après une évaluation soignée de la nécessité du traitement et en restant à l'affût des possibles résurgences de toxicité.

La myélosuppression et l'inflammation muqueuse sont les principaux effets toxiques qui limitent la dose de méthotrexate. La gravité de ces effets dépend de la dose, du mode d'administration et de la durée d'application du méthotrexate.

L'inflammation muqueuse apparaît généralement au bout de 3 à 7 jours après l'application du méthotrexate, tandis que la leucopénie et la thrombopénie suivent quelques jours plus tard. Chez les patients dont les mécanismes d'élimination sont fonctionnels, la myélosuppression et l'inflammation muqueuse sont généralement réversibles dans les 14 à 28 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'ulcération buccale, la leucopénie, la thrombopénie, les nausées, les vomissements, l'anorexie et la gêne abdominale. La clairance de la créatinine diminue et les enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, bilirubine) augmentent surtout dans les 24 à 48 heures qui suivent l'administration du méthotrexate.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant le traitement par méthotrexate avec les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), très rare ($\leq 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables suivants peuvent survenir :

Infections et infestations

Fréquent : Zona
 Peu fréquent : Infections opportunistes (parfois mortelles), y compris pneumonie
 Rare : Sepsis
 Très rare : Nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, hépatite à Herpes simplex, zona disséminé, infection à cytomégalovirus, pneumonie à cytomégalovirus, sepsis

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Peu fréquent : Lymphomes
 Très rare : Syndrome de lyse tumorale

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Leucopénie, thrombopénie
 Fréquent : Anémie allant jusqu'à une pancytopenie, myélosuppression, agranulocytose
 Rare : Anémie mégaloblastique
 Très rare : Anémie aplastique, éosinophilie, neutropénie, lymphadénopathie, affections lymphoprolifératives
 Fréquence indéterminée : Hémorragie, hématome

.....

Affections du système immunitaire

Très fréquent : Réactions allergiques, choc anaphylactique, vasculite
d'hypersensibilité, immunosuppression, fièvre
Très rare : Hypogammaglobulinémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Diabète
Fréquence Malabsorption, trouble métabolique
indéterminée :

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Dépression
Rare : Humeur modifiée, illusions transitoires
Fréquence Psychose
indéterminée :

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées, sensation vertigineuse, somnolence
Peu fréquent : Convulsions, hémiparésie, leucoencéphalopathie/encéphalopathie,
vertige, troubles cognitifs
Rare : Parésie, dysarthrie, aphasie, myélopathie
Sensations crâniennes inhabituelles, myasthénie,
Très rare : paresthésie/hypoesthésie, méningite aseptique aiguë
Fréquence Œdème cérébral (après administration intrathécale)
indéterminée :

Affections oculaires

Troubles de la vision, altérations visuelles graves d'étiologie inconnue,
Rare : vision trouble
Très rare : Cécité/perte de vision transitoire, œdème périorbitaire, blépharite,
conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale, photophobie

Affections cardiaques

Rare : Hypotension
Très rare : Péricardite, épanchement péricardique, tamponnade, mort subite

Affections vasculaires

Peu fréquent : Vasculite
Rare : Complications thromboemboliques (p. ex. thrombophlébite, embolie
pulmonaire, thrombose veineuse rétinienne, thrombose veineuse
profonde, thrombose artérielle ou thrombose cérébrale)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Pneumopathie interstitielle diffuse, alvéolite parfois mortelle
Peu fréquent : Fibrose pulmonaire, douleur pleurale et épaississement pleural
Rare : Pharyngite
Très rare : Bronchopneumopathie chronique obstructive
État de type asthme (p. ex. toux, dyspnée, perturbation de l'exploration
fonctionnelle pulmonaire), pneumonie à *pneumocystis carinii*
Fréquence Œdème pulmonaire aigu, hémorragie alvéolaire*
indéterminée :

* (rapportée pour le méthotrexate utilisé dans les indications rhumatologiques et
connexes)

Affections gastro-intestinales

.....

Très fréquent :	Stomatite, douleur abdominale, anorexie, nausées, vomissements
Fréquent :	Diarrhée
Peu fréquent :	Ulcération buccale, gastroentérite hémorragique, pancréatite
Rare :	Entérite, gingivite, méléna
Très rare :	Hématémèse
Fréquence indéterminée :	Mégacôlon toxique

En cas de survenue d'une stomatite ou de diarrhée, le traitement par méthotrexate doit être interrompu en raison du risque d'entérite hémorragique, de perforation ou de déshydratation.

Affections hépatobiliaires

Fréquent :	Augmentation des transaminases, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline
Peu fréquent :	Cirrhose et fibrose chroniques, diminution de l'albumine sanguine, stéatose hépatique
Rare :	Hépatotoxicité, hépatite aiguë
Très rare :	Nécrose hépatique aiguë, insuffisance hépatique, réactivation d'une hépatite chronique
Fréquence indéterminée :	Réactivation de l'hépatite B, aggravation de l'hépatite C

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent :	Érythème, prurit, rash
Peu fréquent :	Alopécie, syndrome de Stevens-Johnson, rash herpétiforme étendu, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), urticaire, photosensibilité, altérations de la pigmentation, retard de cicatrisation de plaie
Rare :	Acné, ecchymoses, érythème polymorphe, nodulose, hyperpigmentation des ongles, onycholyse, multiplication des nodules rhumatismaux
Très rare :	Périonyxis aigu, furoncles, télangiectasies
Fréquence indéterminée :	Exfoliation cutanée/dermatite exfoliatrice, nécrose cutanée, pétéchies

Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas de traitement UV concomitant. L'utilisation du méthotrexate peut raviver les radiodermites et les coups de soleil.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent :	Arthralgie, myalgie, ostéoporose
Rare :	Fractures de fatigue
Fréquence indéterminée :	Ostéonécrose de la tête du fémur, ostéonécrose de la mâchoire (secondaire à des affections lymphoprolifératives)

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent :	Clairance de la créatinine diminuée
Peu fréquent :	Néphropathie sévère, insuffisance rénale, cystite, dysurie, oligurie, anurie
Rare :	Hyperuricémie, augmentation de la créatinine sanguine et de l'urée sanguine
Très rare :	Azotémie, hématurie, protéinurie

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Peu fréquent :	Malformations fœtales
Rare :	Avortement

.....
Très rare : Mort fœtale

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Inflammation et ulcération vaginales

Rare : Trouble du cycle menstruel

Très rare : Défaut d'ovogenèse ou de spermatogenèse, perte de la libido/impuissance, oligospermie transitoire, pertes vaginales, gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence

indéterminée : Œdème

Effets indésirables suite à une administration intrathécale

Une neurotoxicité peut survenir après administration intrathécale du méthotrexate et se manifester par :

- Une arachnoïdite (inflammation de l'arachnoïde) chimique aiguë se manifestant par des symptômes tels que céphalées, dorsalgie, rigidité de la nuque et fièvre.
- Une myélopathie subaiguë caractérisée par des symptômes tels que paraparésie/paraplégie (associée à une atteinte d'une ou plusieurs racines nerveuses rachidiennes).
- Une leucoencéphalopathie chronique se manifestant par des symptômes tels que confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, convulsions, augmentation de taille ventriculaire, tremblements, nausées, vomissements, fièvre, spasticité musculaire et coma. Ce syndrome peut être évolutif ou même mortel.

L'administration intrathécale a également été associée à un syndrome de lyse tumorale et un syndrome de Guillain-Barré.

Il a été prouvé que l'utilisation conjointe de l'irradiation crânienne et du méthotrexate par voie intrathécale augmente l'incidence de la leucoencéphalopathie. Les signes de neurotoxicité (irritation méningée, parésie transitoire ou permanente, encéphalopathie) doivent être surveillés après l'administration par voie intrathécale de méthotrexate.

L'administration intraveineuse ou intrathécale de méthotrexate peut aussi entraîner une encéphalite aiguë et une encéphalopathie aiguë d'issue fatale.

Des cas d'engagement cérébral ont été rapportés chez des patients atteints de lymphomes périventriculaires du SNC traités par méthotrexate par voie intrathécale.

Effets indésirables suite à une administration intramusculaire

Après l'administration intramusculaire de méthotrexate, des **réactions locales** (sensation de brûlure) ou des lésions (abcès stériles, perte de tissu adipeux) peuvent survenir au point d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [\[A compléter au niveau national\]](#).

4.9 Surdosage

Mesures d'urgence, symptômes et antidote

Symptômes de surdosage du méthotrexate

Des cas de surdosage ont été principalement rencontrés dans le cadre d'une administration orale, bien que des cas de surdosage par les voies intraveineuse, intramusculaire et intrathécale ont également été rapportés. Les cas de surdosage par voie orale rapportés indiquent souvent une administration quotidienne accidentelle au lieu

.....
d'une administration hebdomadaire (en dose unique ou fractionnée).

Les symptômes généralement observés suite à un surdosage par voie orale ou intraveineuse affectaient de façon prédominante les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal. Sont apparus par exemple des effets tels que leucopénie, thrombocytopenie, anémie, pancytopenie, neutropénie, dépression de la moelle osseuse, inflammation muqueuse, stomatite, ulcération orale, nausées, vomissements, ulcération gastro-intestinale et hémorragie gastro-intestinale. Dans certains cas, aucun symptôme n'a été rapporté. Des cas de décès ont été rapportés suite à un surdosage. Dans ces cas-là, des événements tels que septicémie ou choc septique, insuffisance rénale et anémie aplasique ont également été rapportés.

Les symptômes de surdosage par voie intrathécale affectent généralement le CNS, dont notamment céphalées, nausées et vomissements, convulsions et l'encéphalopathie toxique aiguë. Dans certains cas, aucun symptôme n'a été rapporté. Des cas de décès ont été rapportés suite à un surdosage par voie intrathécale. Dans ces cas-là, un engagement cérébral associé à une pression intracrânienne accrue, ainsi qu'une encéphalopathie toxique aiguë ont également été rapportés.

Traitement du surdosage du méthotrexate

Le folinate de calcium utilisé comme antidote est indiqué en prévention et en traitement de la toxicité du méthotrexate.

a) Prévention :

Les doses de méthotrexate égales ou supérieures à 100 mg/m² de surface corporelle doivent être suivies d'une administration de folinate de calcium. Il convient de se référer aux protocoles de traitement de référence pour établir la dose, les méthodes et la séquence d'administration.

b) Traitement :

Les doses de folinate de calcium utilisées varient en fonction de la dose de méthotrexate administrée, ainsi que des concentrations sériques de méthotrexate. Il convient de se référer aux protocoles publiés en vigueur.

L'efficacité du folinate de calcium pour contrecarrer la toxicité diminue à mesure que l'intervalle de temps entre l'administration de méthotrexate et l'initiation du folinate de calcium augmente. Il est essentiel de surveiller la concentration sérique du méthotrexate afin de déterminer la dose optimale ainsi que la durée du traitement par le folinate de calcium.

Dans les cas de surdosage important du méthotrexate, il peut être nécessaire d'hydrater et de réaliser une diurèse alcaline afin de prévenir la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux.

En cas d'intoxication consécutive à une élimination tardive (concentration sérique du méthotrexate !) due à une insuffisance rénale, il peut être nécessaire de procéder à une hémodialyse ou une hémoperfusion. Il n'a pas été démontré que l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale amélioreraient l'élimination du méthotrexate. Une clairance effective du méthotrexate a été rapportée avec une hémofiltration à l'aide d'un dialyseur à flux élevé.

Le surdosage accidentel par voie intrathécale peut nécessiter une assistance intensive par voie systémique, telle que : folinate de calcium par voie **systémique** — **et non intrathécale** — **à haute dose**, diurèse alcaline, drainage rapide du LCR et perfusion ventriculo-lombaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunosuppresseurs, cytostatiques, antimétabolites, code ATC : L01 BA 01

Le méthotrexate est un agent antimétabolite antinéoplasique qui inhibe le métabolisme du folate en raison de ses effets sur la dihydrofolate réductase, et diminue ainsi les réserves de folate, lesquelles sont des co-facteurs essentiels, en particulier pour la synthèse de l'ADN, mais également pour la synthèse des purines et des protéines. Ce médicament a en outre des effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires.

.....

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La disponibilité systémique du méthotrexate est totale après administration par voie intraveineuse, intramusculaire ou intrathécale. Les pics de concentration sérique sont atteints dans un délai de 0,5 à 2 heures après l'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les doses conventionnelles de méthotrexate de 25 à 100 mg/m² entraînent des pics de concentration plasmatique de 1 à 10×10⁻⁶ M. Les traitements par perfusion à haute dose, de 1 500 mg/m² ou supérieure, entraînent des niveaux de pic de 1 à 10×10⁻⁴ M.

Distribution

Le médicament est activement transporté au travers des membranes cellulaires et est lié à des conjugués de polyglutamate. Le médicament est largement distribué dans les tissus de l'organisme, les plus fortes concentrations étant dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie, la peau, le côlon et l'intestin grêle. Le médicament peut rester dans le corps pendant plusieurs mois, notamment dans le foie. Lorsque le médicament pénètre dans le liquide ascitique et les épanchements, ces espaces peuvent jouer le rôle de dépôts. 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 d'équilibre est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg, ce qui correspond à 40 % à 80 % du poids corporel. Chez les patients souffrant de leucémie du système nerveux central manifeste, le rapport entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et la concentration plasmatique avait été multiplié par 10 environ. Après une administration par voie intrathécale de doses dépendantes de l'âge, des concentrations de méthotrexate dans le liquide céphalo-rachidien de 100 µmol/L maximum ont été observées.

Biotransformation

Par le métabolisme hépatique et cellulaire, le médicament se transforme en monoglutamate, qui peut alors être de nouveau reconverti en méthotrexate par des enzymes hydrolases. De faibles quantités de ces métabolites actifs peuvent être converties en 7-hydroxy-méthotrexate. L'accumulation de ce métabolite peut devenir substantielle suite à l'administration de doses élevées. Il a été rapporté que la clairance du méthotrexate sérique était triphasique et que la demi-vie d'élimination finale se situait entre 3 et 10 heures chez les patients recevant du méthotrexate en traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou du psoriasis, ou qui ont reçu un traitement antinéoplasique à base de méthotrexate à faible dose. Chez les patients recevant du méthotrexate à dose élevée, la demi-vie d'élimination se situe entre 8 et 15 heures.

Chez les patients pédiatriques recevant du méthotrexate (6,3 à 30 mg/m² de surface corporelle), il a été rapporté que la demi-vie finale se situait pour TOUS entre 0,7 et 5,8 heures.

Elimination

Le médicament est éliminé principalement dans l'urine par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après une administration par voie intraveineuse, 80 à 90 % environ sont excrétés dans les 24 heures dans l'urine sous sa forme de substance active inchangée. L'excrétion biliaire est limitée à environ 10 % et de faibles quantités (jusqu'à 10 %) peuvent également être détectées dans les fèces (cycle entérohépatique). Les taux de clairance du méthotrexate varient largement et sont généralement diminués à des doses supérieures et dépendent de la voie d'administration. La clairance du médicament du plasma dans des conditions de fonction rénale normale est de 103 mL/min/m².

Une clairance retardée a été rapportée comme étant l'une des principales raisons de la toxicité du méthotrexate. L'excrétion est altérée et une accumulation se crée plus rapidement chez les patients souffrant d'atteinte de la fonction rénale, d'épanchements pleuraux ou chez ceux souffrant d'un autre « troisième secteur » (par ex. ascite).

Environ 50 % du médicament est lié aux protéines sériques et des études menées en laboratoire ont montré que le médicament pouvait être déplacé de l'albumine plasmatique par divers composés, dont les sulfamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Le médicament n'atteint pas les concentrations thérapeutiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) après une administration par voie parentérale de faibles doses. Il est possible d'atteindre des concentrations élevées dans le LCR après une administration par voie intrathécale. Après une administration de doses extrêmement élevées (15 000 à 30 000 mg/m²), les concentrations dans le LCR pouvant être atteintes correspondent aux concentrations dans le

.....
L'après une administration par voie intrathécale. Après une administration par voie intrathécale, une partie importante passe dans la circulation systémique. L'administration par voie intrathécale est associée à une élimination du corps retardée du méthotrexate en raison de la faible élimination du LCR (demi-vie d'élimination finale : 52 à 78 heures).

5.3 Données de sécurité préclinique

Une tératogénicité a été identifiée chez quatre espèces (rat, souris, lapin, chat). Aucune malformation comparable à l'humain n'a été détectée chez le singe rhésus.

Le méthotrexate induit des mutations géniques et chromosomiques aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. On soupçonne une mutagénicité chez l'humain.

Des études menées sur le long terme chez le rat, la souris et le hamster n'ont montré aucun signe d'un potentiel tumorigène du méthotrexate.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (adaptation du pH)
Chlorure de sodium
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Des données d'incompatibilité sont disponibles pour les substances actives suivantes et le médicament ne doit pas être mélangé à celles-ci : chlorhydrate de chlorpromazine, cytarabine, dropéridol, fluorouracile, fludarabine, héparine sodique, idarubicine, chlorhydrate de métoprolol, prednisolone sodium phosphate, prométhazine et chlorhydrate de ranitidine. Le médicament n'est compatible pas avec les oxydants et acides puissants.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation est de 2 ans.

Après dilution : la stabilité chimique et physique durant l'emploi démontrée dans des solutions de glucose (5 %) et de chlorure de sodium (0,9 %) était de 24 heures à température ambiante sans protection particulière contre la lumière.

D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

.....
Solution de 2, 10, 20, 40 ou 200 mL dans un flacon en verre transparent de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule amovible en aluminium.

Chaque emballage contient 1 flacon de 2 mL de solution. Chaque emballage contient 1 flacon de 10 mL de solution. Chaque emballage contient 1 flacon de 20 mL de solution. Chaque emballage contient 1 flacon de 40 mL de solution. Chaque emballage contient 1 flacon de 200 mL de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Méthotrexate 25 mg/mL solution pour injection peut être dilué en plus avec un fluide approprié ne contenant pas de conservateur, tel qu'une solution de glucose (5 %) ou une solution de chlorure de sodium (0,9 %).

Concernant la manipulation, les recommandations générales suivantes doivent être prises en compte : le produit doit être utilisé et administré uniquement par du personnel formé à cet effet ; les solutions doivent être mélangées dans des zones dédiées et conçues de manière à assurer la protection du personnel et de l'environnement (par ex. salle sécurisée) ; le personnel doit porter des vêtements de protection (notamment des gants, une protection oculaire et un masque si nécessaire).

Le produit est destiné à un usage unique. Jeter toute solution inutilisée immédiatement après son utilisation initiale. Les déchets doivent être éliminés avec précaution dans des récipients appropriés séparés, clairement étiquetés afin d'identifier leur contenu (étant donné que les fluides corporels et excréta du patient peuvent contenir également une quantité significative d'agents antinéoplasiques, et il a été suggéré que ceux-ci, ainsi que tout matériel tel que draps de lit contaminés par ceux-ci, doit également être traité comme déchet dangereux). Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé par incinération conformément à la réglementation en vigueur. Par exemple, les méthodes de destruction chimique (oxydation par ex. par le permanganate de potassium et l'acide sulfurique ou le permanganate de potassium alcalin aqueux ou l'hypochlorite de sodium) ont également été appliquées.

Les procédures appropriées doivent être prévues en cas de contamination accidentelle suite à un renversement ; toute exposition du personnel aux agents antinéoplasiques doit être enregistrée et contrôlée.

En cas de contamination de la peau par un médicament cytotoxique, il convient de la laver immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins dix minutes. Si par exemple une substance cytotoxique est projetée dans les yeux, rincer les yeux immédiatement et abondamment à l'eau courante puis rincer avec une solution de chlorure de sodium stérile pendant au moins dix minutes.

Les femmes enceintes doivent éviter de manipuler les agents antinéoplasiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne