

— **METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5g/50 mL), solution injectable** : Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire de flacons destinés au marché Allemand.
CIP 34009 560 197 4 8 - UCD 34008 919 060 5 9

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,

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), Teva Santé met à votre disposition, à titre exceptionnel et transitoire, la spécialité « **METHOTREXAT MEDAC 100 mg/ml Injektionslösung** », initialement destinée au marché Allemand.

Nous attirons votre attention sur le fait que l'autorisation de mise sur le marché délivrée en Allemagne ne prévoit pas d'administration par voie sous cutanée et qu'il convient lors de l'utilisation de respecter les posologies établies dans les protocoles thérapeutiques habituels et les schémas d'administration hebdomadaires qui sont validés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en France. Le RCP de METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 mL), solution injectable est joint à ce courrier.

Tous les documents concernant la qualité du produit importé et la comparaison des principales différences entre le produit commercialisé en France et celui commercialisé en Allemagne ont été soumis à l'ANSM. **Sur la base de l'ensemble de ces données, l'ANSM a autorisé l'importation de cette spécialité.**

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

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Choriocarcinomes placentaires.▪ Adénocarcinomes mammaire et ovarien : traitement adjuvant ou après rechute.▪ Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.▪ Carcinomes vésicaux.▪ Carcinomes bronchiques à petites cellules.▪ Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien. | <p><u>A haute dose essentiellement :</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).▪ Lymphomes malins non hodgkiniens.▪ Ostéosarcomes (administration strictement hebdomadaire dans cette indication). |
|---|---|

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, la femme en âge de procréer et l'homme sans contraception efficace. La contraception sera poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes et 3 mois après l'arrêt du traitement pour les hommes.

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

<p>METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5g/50mL), solution injectable Flacon de 50 ml</p>	<p>METHOTREXAT MEDAC 100 mg/ml Injektionslösung Flacon de 50 ml</p>
<p>IM-IV-SC- intra artérielle</p>	<p>IM-IV-intra artérielle NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE S.C.</p>
<p>Certains effets tels que somnolence et fatigue peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Un pictogramme automobile figure sur la boîte.</p>	<p>Des symptômes nerveux centraux tels que la fatigue et les vertiges peuvent survenir pendant le traitement. Dans des cas isolés, le méthotrexate peut donc avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines</p>
<p>Excipients : Hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.</p>	<p>Excipients : hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.</p>
<p>Conservation avant dilution : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C à l'abri de la lumière.</p>	
<p>Conservation après dilution : Après dilution dans des solutions de chlorure de sodium isotoniques à 0,9% ou des solutions glucosées isotoniques à 5% : la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante.</p>	

Cette spécialité est prise en charge à titre exceptionnel par l'assurance maladie.

Teva Santé est en charge de l'exploitation du médicament importé, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations qualités éventuelles.

Pour toute demande d'information complémentaire, déclaration de cas de pharmacovigilance ou réclamation qualité, vous pouvez contacter nous contacter au numéro gratuit suivant :

0 800 513 411 Service & appel gratuits

Pour toute commande de produit, vous pouvez contacter notre service clients au :

0 800 070 070 Service & appel gratuits

Nous vous prions de nous excuser pour la gêne engendrée par cette situation et vous assurons faire tout ce qui est possible pour réduire le délai de remise à disposition de nos médicaments.

Nous vous prions d'agréer Madame, Monsieur, nos sincères salutations.

Frédéric CHENEAU
Pharmacien Responsable

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 mL), solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthotrexate..... 5 g

Pour un flacon de 50 mL.

Excipient à effet notoire : chaque mL de solution contient 12,48 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaire et ovarien : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Carcinomes bronchiques 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le méthotrexate ne doit être prescrit que par un médecin ayant de l'expertise dans l'utilisation du méthotrexate et une compréhension exhaustive des risques du traitement par méthotrexate.

Posologie

Avertissement important concernant l'administration de Méthotrexate Teva (méthotrexate)

Dans le traitement de l'ostéosarcome, Méthotrexate Teva (méthotrexate) doit être utilisé une fois par semaine seulement. Des erreurs de posologie lors de l'utilisation de Méthotrexate Teva (méthotrexate) peuvent entraîner des effets indésirables graves, voire le décès du patient. Veuillez lire très attentivement cette rubrique du résumé des caractéristiques du produit.

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 mL), solution injectable n'est pas adapté à l'administration par voie intrathécale. METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 mL), solution injectable est le dosage approprié pour la voie intrathécale.

Voies intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire

o Doses conventionnelles

- Choriocarcinome placentaire : de 15 à 30 mg/m²/jour pendant 3 jours la première semaine. Pour la suite du traitement, la durée et la fréquence d'administration sont adaptées suivant la réponse et la tolérance.
- Autres tumeurs solides : de 30 à 50 mg/m², les intervalles entre les cures varient de 1 semaine à 1 mois. Le méthotrexate est le plus souvent utilisé en association.
- Leucémie aiguë lymphoblastique : traitement de maintenance à la dose de 15 à 50 mg/m². La fréquence d'administration est fonction du type de leucémie et du protocole choisi.

o Hautes doses

L'administration du méthotrexate à haute dose se fait toujours avec administration séquentielle d'acide folinique et sous couvert

d'hyperdiurèse alcaline (en milieu très spécialisé). Le dosage du méthotrexate sanguin peut être utile pour conduire cette thérapeutique.

- Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant : le méthotrexate est principalement utilisé au cours du traitement de consolidation et de prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central : à la dose de 3 g/m²/jour pouvant aller jusqu'à 8 g/m².
- Ostéosarcome : administration en pré-opératoire de cures hebdomadaires en perfusion de 8 à 12 g/m². En cas de bonne réponse, il est pratiqué 6 cycles en postopératoire.
- Lymphome malin non hodgkinien : le méthotrexate est principalement utilisé à forte dose de 1 à 3 g/m².

Voie intra-artérielle

Elle est réservée à certaines variétés de tumeurs, notamment en fonction de leur localisation anatomique. Dose usuelle : 25 à 50 mg par 24 heures, en dilution dans 1000 à 1500 mL de solution glucosée isotonique.

Mode d'administration

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La dose de méthotrexate doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Patients âgés

Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves d'acide folique. Une réduction de la dose doit être envisagée et ces patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes précoces de toxicité.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).
- Atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance respiratoire chronique.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Dyscrasie sanguine sévère.
- Alcoolisme.
- Infection active.
- Présence d'un syndrome d'immunodéficience.
- En association avec :
 - o le probénécide ;
 - o le triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole) ;
 - o l'acide acétylsalicylique (pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine et avec l'acide

acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ;

o la phénylbutazone ; o le vaccin contre la fièvre jaune (antiamarile).

- Les préparations et diluants du méthotrexate contenant des conservateurs ne doivent pas être utilisés pour un traitement par voie intrathécale ou à forte dose.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Compte tenu de la toxicité du méthotrexate (réactions potentiellement fatales), les indications de cette molécule doivent être particulièrement suivies.

Toute toxicité sévère après administration de méthotrexate, notamment en co-prescription avec le cisplatine doit conduire à la réévaluation du rapport bénéfice / risque de ce médicament lors des cures suivantes.

- Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise au traitement.
- Une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate peut survenir de façon aiguë tout au long du traitement et même à faibles doses. L'apparition de symptômes évocateurs (toux sèche, fièvre) doit donner lieu à des investigations appropriées, pouvant conduire à l'arrêt du traitement si nécessaire.
- De par ses propriétés immunosuppressives, le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Il importe donc avant sa mise en route d'écartier la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.
- Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. La survenue d'une diarrhée ou d'une stomatite ulcéreuse impose l'arrêt du traitement.

Des décès ont été rapportés lors de l'utilisation du méthotrexate dans le traitement de cancers. Par conséquent, il ne doit être utilisé que dans le traitement de maladies néoplasiques engageant le pronostic vital.

Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une rectocolite hémorragique et chez les jeunes enfants et les sujets âgés.

Le méthotrexate ne doit être utilisé que par des cliniciens connaissant les différentes caractéristiques du produit et son mécanisme d'action.

Avant le début du traitement, une numération formule sanguine avec numération plaquettaire, un dosage des enzymes hépatiques, une évaluation de la fonction rénale (estimation de la clairance de la créatinine) et une radiographie de thorax doivent être effectués. Il est essentiel que la surveillance des patients recevant le méthotrexate inclue les analyses biologiques suivantes : hémogramme complet, analyse d'urine, paramètres rénaux, paramètres hépatiques et, en cas d'administration de doses élevées, détermination des concentrations plasmatiques de méthotrexate.

Les schémas posologiques à dose élevée pour le traitement d'autres maladies néoplasiques sont expérimentaux et il n'a pas été établi de bénéfice thérapeutique.

Les carences en acide folique peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate.

Les patients doivent être informés clairement que dans le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde, l'administration est hebdomadaire dans la plupart des cas et qu'une prise quotidienne par erreur peut entraîner des réactions toxiques sévères.

Fertilité

Il a été constaté que le méthotrexate pouvait entraîner une altération de la fertilité, une oligospermie, un dysfonctionnement du cycle menstruel et une aménorrhée chez les humains, pendant le traitement et durant une courte période après l'arrêt de celui-ci,

affectant la spermatogénèse et l'ovogenèse durant la période de son administration. Ces effets semblent être réversibles après l'interruption du traitement.

Téatogénicité – Risque inhérent à la reproduction

Le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des anomalies fœtales chez les humains. Par conséquent, les effets potentiels sur la reproduction, les fausses couches et les malformations congénitales doivent être discutés avec les patientes en âge de procréer (voir rubrique 4.6). Pour des indications non oncologiques, l'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser le méthotrexate. Si des femmes en âge de maturité sexuelle sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée.

Pour des conseils sur les méthodes contraceptives masculines, voir rubrique 4.6.

Comme les autres cytotoxiques, le méthotrexate peut induire un "syndrome de lyse tumorale" chez les patients présentant des tumeurs à croissance rapide. Des mesures thérapeutiques appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication.

Chez les patients présentant un psoriasis et devant être traités par méthotrexate, une attention particulière devra être portée aux lésions cutanées.

Le méthotrexate utilisé de manière prolongée et à faible dose peut être responsable de toxicité hépatique chronique à type de fibrose ou de cirrhose. Lors de l'utilisation du méthotrexate à haute dose, une augmentation brutale des enzymes hépatiques peut survenir, généralement transitoire et asymptomatique, sans conséquence à long terme, ni facteur de gravité.

Les patients traités par le méthotrexate doivent être surveillés étroitement. Le méthotrexate a un potentiel de toxicité grave.

Le traitement ne doit pas être instauré en présence d'anomalies du bilan hépatique ou doit être interrompu en cas de survenue d'une anomalie pendant le traitement. Le méthotrexate utilisé de manière prolongée et à faible dose peut être responsable de toxicité hépatique chronique à type de fibrose ou de cirrhose. Lors de l'utilisation du méthotrexate à haute dose, une augmentation brutale des enzymes hépatiques peut survenir, généralement transitoire et asymptomatique, sans conséquence à long terme, ni facteur de gravité. La persistance d'anomalies hépatiques et/ou une diminution de l'albuminémie peuvent traduire une toxicité hépatique sévère. La biopsie hépatique après un traitement prolongé montre souvent des modifications histologiques et des cas de fibrose et de cirrhose ont été rapportés.

Le méthotrexate administré conjointement à une radiothérapie peut accroître le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

Le méthotrexate s'élimine lentement du troisième secteur (épanchements pleuraux, ascites) ce qui entraîne un allongement de la demi-vie terminale et un risque de toxicité systémique augmenté. Chez les patients présentant un troisième secteur important, il est préférable d'évacuer le liquide avant le traitement et de surveiller plus étroitement les taux plasmatiques de méthotrexate.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients recevant du méthotrexate, le plus souvent en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs. La LEMP peut être fatale et doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés présentant une nouvelle apparition ou une aggravation des symptômes neurologiques.

Précautions d'emploi

Une étroite surveillance des patients sous méthotrexate est nécessaire. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration. Les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement. Lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement

arrêté et des mesures correctives doivent être prises (voir rubrique 4.9).

La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récurrence de la toxicité. En cas de toxicité au cours d'une cure, les doses d'acide folinique doivent être augmentées et l'hyperhydratation alcaline intensifiée.

L'association de méthotrexate intrathécal à du méthotrexate par voie systémique à fortes doses augmente la durée d'exposition systémique, la concentration intrathécale et la toxicité neurologique. La dose maximale à ne pas dépasser par voie intrathécale est de 15 mg (voir rubrique 4.2).

Avant chaque administration de méthotrexate, il est indispensable de vérifier la numération formule sanguine et le taux des plaquettes, ainsi que l'existence d'une éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le traitement par le méthotrexate doit être entrepris avec une extrême prudence en raison de la diminution de l'élimination du méthotrexate due à l'altération de la fonction rénale.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de pratiquer des dosages plasmatiques du méthotrexate afin d'ajuster la posologie et le rythme d'administration. Ces modalités thérapeutiques sont réservées aux services hospitaliers.

En cas d'aplasie médullaire, la dose sera adaptée selon que la cause est une toxicité ou un envahissement tumoral.

L'administration codifiée d'acide folinique est conseillée 6 à 24 heures après l'administration du méthotrexate à doses moyennes et hautes pour réduire ses effets toxiques.

L'administration de doses intermédiaires de méthotrexate (100 mg/m² à 1 g/m²) nécessite au minimum une hydratation alcaline orale. L'adjonction d'acide folinique 6 à 24 heures après le méthotrexate est conseillée pour réduire les effets toxiques.

L'administration de hautes doses de méthotrexate (à partir de 1 g/m² et au-delà) se fait toujours avec administration séquentielle d'acide folinique et sous couvert d'hyperdiurèse alcaline (en milieu très spécialisé). Dans ces conditions, le dosage plasmatique du méthotrexate est nécessaire.

Chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, des lymphomes malins peuvent survenir. Après l'arrêt du méthotrexate, ces lymphomes peuvent régresser spontanément. Dans le cas contraire, un traitement cytotoxique approprié doit être institué.

En cas de vomissements, de diarrhées ou de stomatites entraînant une déshydratation, le méthotrexate doit être arrêté jusqu'à guérison.

Lors du traitement de pathologies néoplasiques, le méthotrexate doit être poursuivi seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque d'aplasie médullaire sévère.

Après administration prolongée (généralement 2 ans ou plus) de faibles doses de méthotrexate, une toxicité hépatique (fibrose, cirrhose) peut survenir. Cette toxicité rend nécessaire un suivi régulier par dosage des enzymes hépatiques tous les 2 mois, à réaliser une semaine après administration du méthotrexate. Cette toxicité a été observée avec une dose cumulée totale d'au moins 1,5 g. La persistance d'anomalies hépatiques et/ou une diminution de l'albuminémie peuvent traduire une toxicité hépatique sévère.

Après administration de fortes doses de méthotrexate, une augmentation brutale des enzymes hépatiques a été observée. Celle-ci est généralement transitoire et ne préjuge pas d'une atteinte hépatique ultérieure.

Si les résultats d'une biopsie hépatique montrent des anomalies modérées (grade I, II, IIIa de Roenigk), le méthotrexate peut être poursuivi et le patient surveillé selon les recommandations citées ci-dessus. Le méthotrexate doit être arrêté chez tout patient présentant des anomalies persistantes des tests hépatiques et refusant la biopsie hépatique, et chez tout patient dont la biopsie hépatique

montre des anomalies modérées à sévères (grades IIIb, IV de Roenigk).

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'infection en cours chez les patients présentant des syndromes d'immunodéficience avérés ou révélés par des tests biologiques.

Le méthotrexate ayant une certaine activité immunosuppressive, la réponse immunologique à une vaccination concomitante peut être diminuée. La vaccination par des vaccins vivants est généralement déconseillée. Des cas de dissémination après utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportés. Chez des enfants traités pour une leucémie lymphoblastique aiguë, la réponse vaccinale peut être variable.

Après administration intraveineuse de méthotrexate haute dose, une neurotoxicité peut être observée, sous deux formes : une leucoencéphalopathie chronique (parésie, démence) et un syndrome neurologique aigu transitoire (parésie, aphasie, trouble du comportement, convulsion). La toxicité neurologique peut se manifester de manière aiguë, précocement après le traitement ou à long terme sous la forme d'une détérioration neurologique et cognitive. Des troubles de la vision peuvent être associés. Dans certains cas, une radiothérapie crânienne était associée au méthotrexate. Les symptômes ne régressent pas obligatoirement après l'arrêt du traitement.

L'administration intrathécale de méthotrexate peut être à l'origine d'une toxicité neurologique se présentant sous la forme de trois tableaux cliniques : une arachnoïdite chimique aiguë (céphalées, douleurs dorsales, raideur de la nuque, fièvre, vomissements), une myélopathie sub-aiguë (paraparésie/paraplégie), et une leucoencéphalopathie chronique (confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, crises convulsives, coma). Les signes de neurotoxicité doivent être surveillés après administration intrathécale de méthotrexate. Cette toxicité du système nerveux central peut être progressive voire fatale. L'utilisation combinée de radiothérapie crânienne et de méthotrexate intrathécal augmente le risque de survenue de leucoencéphalopathie.

Système respiratoire

Une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, souvent associée à une éosinophilie sanguine, peut se produire, et des décès ont été rapportés. Les symptômes comprennent classiquement une dyspnée, une toux, (en particulier une toux sèche non productive) une douleur thoracique, de la fièvre, une hypoxie, un infiltrat sur une radiographie du thorax, ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate, peuvent être le signe d'une lésion potentiellement dangereuse et faire l'objet d'une interruption du traitement et d'investigations appropriées. Les patients doivent être contrôlés pour ces symptômes lors de chaque visite de suivi. Une atteinte pulmonaire peut survenir à toutes les posologies. Une infection (incluant les pneumonies) doit être éliminée. Les patients doivent être informés du risque de pneumonie et il faut leur conseiller de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de toux ou de dyspnée persistantes.

De plus, des cas d'hémorragies alvéolaires ont été rapportés lors de l'utilisation du méthotrexate en rhumatologie et dans les indications apparentées. Ces événements peuvent également être associés à une vasculite et à d'autres comorbidités. Des investigations rapides doivent être envisagées lorsqu'un hémorragie alvéolaire est suspectée pour confirmer le diagnostic.

La pneumopathie induite par le méthotrexate peut survenir de façon aiguë à tout moment pendant le traitement et a été rapportée à des doses de seulement 7,5 mg par semaine. Elle n'est pas toujours totalement réversible.

Le méthotrexate peut provoquer une atteinte rénale susceptible d'entraîner une insuffisance rénale aiguë. Afin d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, une hydratation adéquate et une alcalinisation des urines sont recommandées. La clairance de la créatinine doit être évaluée avant et pendant le traitement. Des dosages plasmatiques de méthotrexate doivent être réalisés à intervalles réguliers.

Photosensibilité

Une photosensibilité se manifestant par une réaction d'exanthème solaire exagérée a été observée chez certaines personnes prenant du méthotrexate (voir rubrique 4.8). Sauf indication médicale,

l'exposition au soleil intense ou aux rayons UV doit être évitée. Les patients doivent utiliser une protection solaire adéquate pour se protéger du soleil intense.

Des réactions cutanées sévères parfois fatales ont été rapportées dans les jours qui suivent l'administration orale, intramusculaire, intraveineuse ou intrathécale.

Des radiodermites et des coups de soleil peuvent être réactivés par la prise de méthotrexate.

Un suivi régulier des patients traités par méthotrexate doit être réalisé afin de détecter rapidement des effets indésirables. Avant le début du traitement, une numération formule sanguine avec numération plaquettaire, un dosage des enzymes hépatiques, une évaluation de la fonction rénale (estimation de la clairance de la créatinine) et une radiographie de thorax doivent être effectués.

Chez les personnes âgées, du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la baisse des réserves en folates, des doses relativement faibles doivent être administrées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes précoces de toxicité du produit.

Les épanchements pleuraux ou les ascites doivent être drainés le cas échéant avant l'instauration du traitement car le méthotrexate est éliminé lentement des troisièmes compartiments (par exemple épanchements pleuraux, ascites). Cela entraîne un allongement de la demi-vie terminale et une toxicité inattendue.

En cas d'administration de doses élevées de méthotrexate, une hyperdiurèse alcaline doit être établie afin de prévenir la précipitation du méthotrexate ou de ses métabolites dans les tubules rénaux.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient 12,48 mg de sodium par mL de solution, ce qui équivaut à 0,62% 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

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

Anticoagulants oraux (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tiocloamarol, warfarine).

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

Vaccin anti-amarille (vaccin contre la fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne). Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytostatique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Vaccins vivants atténués (sauf anti-amarille).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

Immunosuppresseurs : ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus. Immunodépression excessive avec risque de syndrome lympho-prolifératif.

Interactions spécifiques au méthotrexate :

Agents de chimiothérapie potentiellement néphrotoxiques

La néphrotoxicité peut être augmentée lorsque le méthotrexate à dose élevée est administré en association avec un agent de chimiothérapie potentiellement néphrotoxique (par exemple cisplatine).

Associations contre-indiquées

Probénécide : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.

Triméthoprime : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).

Acide acétylsalicylique : utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou inflammatoires pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (par diminution de sa clairance rénale).

Si le méthotrexate est administré avant ou en association avec des AINS, y compris des salicylés, une prudence extrême s'impose car des cas de toxicité sévère du méthotrexate, parfois fatale, due à la diminution de l'élimination du méthotrexate ont été rapportés. Ces médicaments ont diminué la sécrétion tubulaire du méthotrexate dans un modèle animal et peuvent donc augmenter sa toxicité. Il est recommandé de surveiller attentivement la posologie du méthotrexate pendant le traitement par des AINS.

Phénylbutazone : quelle que soit la dose de méthotrexate et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales. Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées

Kétoprofène : avec le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine :

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.

Autres AINS : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine.

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Pénicillines : Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

Ciprofloxacine

Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.

Acitrétine

Risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate : si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique.

Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons avec le méthotrexate aux doses > 20 mg/semaine.

Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

Métamizole

L'administration d'autres médicaments hématotoxiques accroît la probabilité d'effets hématotoxiques sévères du méthotrexate.

L'administration concomitante de métamizole et de méthotrexate peut augmenter l'effet hématotoxique du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés. Par conséquent, l'administration concomitante doit être évitée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Sulfamides antibactériens : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.
Dosage des concentrations de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

Acide acétylsalicylique :

- pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine et avec l'acide acétylsalicylique utilisé avec des doses antiagrégantes plaquettaires (de 50 mg à 375 mg par jour). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- pour des doses de méthotrexate inférieures ou égales à 20 mg par semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé avec des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires. Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Autres AINS : méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures à 20 mg/semaine) : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. Si le méthotrexate est administré avant ou en association avec des AINS, y compris des salicylés, une prudence extrême s'impose car des cas de toxicité sévère du méthotrexate, parfois fatale, due à la diminution de l'élimination du méthotrexate ont été rapportés. Ces médicaments ont diminué la sécrétion tubulaire du méthotrexate dans un modèle animal et peuvent donc augmenter sa toxicité. Il est recommandé de surveiller attentivement la posologie du méthotrexate pendant le traitement par des AINS.

Ciclosporine : augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.
Dosage des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons avec le méthotrexate aux doses < 20 mg/semaine
Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

Autres médicaments néphrotoxiques : Avec le méthotrexate à fortes doses.
L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les "ciclovirs", la ciclosporine ou le tacrolimus.

Protoxyde d'azote

L'utilisation de protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme du folate, ce qui se traduit par une toxicité accrue, par exemple une myélosuppression sévère et imprévisible, et une stomatite et, en cas d'administration intrathécale, une neurotoxicité sévère et imprévisible accrue. Bien qu'il soit possible d'atténuer cet effet par administration de folinate de calcium, l'utilisation concomitante de protoxyde d'azote et de méthotrexate doit être évitée.

Autres agents potentiellement hépatotoxiques

Les patients traités par le méthotrexate et prenant simultanément d'autres produits potentiellement hépatotoxiques (par exemple léflunomide, azathioprine, sulfasalazine) doivent être surveillés étroitement en raison de l'augmentation possible du risque d'hépatotoxicité. La consommation d'alcool doit être évitée au cours du traitement par méthotrexate.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (tels que les salicylés, les sulfamides, les tétracyclines, l'acide para-aminobenzoïque), peuvent déplacer le méthotrexate dont la liaison aux protéines est élevée, ce qui augmente le risque de toxicité en cas d'administration concomitante.

Antagonistes de l'acide folique

Il a été rapporté dans de rares cas que l'administration concomitante d'antagonistes de l'acide folique (par exemple, cotrimoxazole) avec le méthotrexate peut entraîner une aplasie médullaire.

Acide folique

La réponse au méthotrexate peut être diminuée en cas d'utilisation concomitante de préparations vitaminiques contenant l'acide folique ou ses dérivés. Des doses élevées de folinate de calcium peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate administré par voie intrathécale.

Antibiotiques oraux et antibiotiques à large spectre non absorbables

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines et les antibiotiques à large spectre non absorbables peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entéro-hépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme du méthotrexate par les bactéries.

Théophylline

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline ; les concentrations de théophylline doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le méthotrexate.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement par méthotrexate et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformations associées au méthotrexate et il convient d'exclure toute grossesse avec certitude en prenant des mesures appropriées, par exemple en réalisant un test de grossesse. Pendant le traitement, il convient de faire de nouveaux tests de grossesse si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les patientes en âge de reproduction doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Contraception masculine

Il n'a pas été déterminé si le méthotrexate est présent dans le sperme. Les études chez l'animal ont mis en évidence une génotoxicité du méthotrexate, de sorte que le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être complètement exclu.

Des preuves cliniques limitées n'indiquent pas un risque accru de malformations ou de fausses couches à la suite d'une exposition paternelle à du méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine). Pour de plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour estimer les risques de malformations ou de fausses couches à la suite d'une exposition paternelle.

Par mesure de précaution, il est recommandé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs ou à leurs partenaires de sexe féminin d'utiliser une contraception fiable pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par méthotrexate. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme en cours de traitement ou pendant 3 mois après l'interruption du traitement par méthotrexate.

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour des indications non oncologiques.

Indications oncologiques

Lorsqu'il est utilisé pour des indications oncologiques, le méthotrexate ne doit pas être administré pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre de grossesse. Dans chaque cas, le bénéfice du traitement doit être mis en balance avec le risque encouru par le fœtus. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou en cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement par méthotrexate et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci, une information médicale sur les risques d'effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit être fournie. Des échographies devront également être effectuées afin de confirmer le développement normal du fœtus.

Risque en cas d'exposition au cours de la grossesse

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, notamment au cours du premier trimestre (voir rubrique 5.3). Le méthotrexate s'est avéré tératogène chez les humains ; des cas de mort fœtale, des fausses couches et/ou des anomalies congénitales ont été rapportés (par exemple, cranio-faciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités).

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

- Des 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), contre un taux de 22,5 % chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.
- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6 % des naissances vivantes chez les femmes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, comparé à approximativement 4 % des naissances vivantes chez des patientes atteintes d'une maladie semblable mais traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.

L'exposition pendant la grossesse à des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine est insuffisamment documentée, mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations congénitales sont attendus, en particulier à des doses couramment utilisées pour des indications oncologiques.

Des cas de grossesses normales ont été rapportés lorsque le méthotrexate était arrêté avant la conception.

Allaitement

Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité. L'allaitement est contre-indiqué et doit être arrêté avant le traitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogénèse et l'ovogenèse et peut diminuer la fertilité. Chez les humains, il a été constaté que le méthotrexate pouvait entraîner une oligospermie, un dysfonctionnement menstruel et une aménorrhée. Dans la plupart des cas, ces effets semblent être réversibles après l'interruption du traitement. Pour des indications oncologiques, il est recommandé aux femmes qui envisagent une grossesse de consulter si possible un centre de conseil génétique avant l'instauration du traitement, et les hommes doivent être conseillés sur la possibilité de conservation du sperme avant le début du traitement car le méthotrexate peut être génotoxique à de plus fortes doses (voir rubrique 4.4).

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

Certains effets mentionnés dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » tels que somnolence et fatigue peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec le méthotrexate sont listés ci-après par système organe.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'incidence et la sévérité des effets indésirables aigus sont généralement liés à la dose et à la fréquence d'administration.

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés figurent des stomatites ulcéreuses et mucites, des leucopénies, des

thrombopénies, des nausées et des douleurs abdominales, des élévations des transaminases. Des malaises, une fatigue, une diminution de la résistance aux infections sont d'autres effets indésirables fréquemment signalés.

Infections et infestations

Fréquent : pneumonie, zona.

Peu fréquent : infections opportunistes (parfois fatales), cystite, vaginite, augmentation de la sensibilité aux infections.

Rare : sepsis, pharyngite.

Très rare : pneumonie à *Pneumocystis carinii*, nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, hépatite herpétique, herpès disséminé et furonculose.

Tumeurs bénignes, malines et non précisées (y compris kystes et polypes)

Peu fréquent : lymphome pouvant être réversible à l'arrêt du traitement.

Très rare : syndrome de lyse tumorale, syndrome lymphoprolifératif.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : thrombopénie, leucopénie.

Fréquent : aplasie médullaire, anémie, pancytopenie.

Peu fréquent : inhibition de l'hématopoïèse.

Rare : anémie mégalo-blastique.

Très rare : syndrome lymphoprolifératif, anémie aplasique, neutropénie et adénopathie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réaction anaphylactique (pouvant inclure un œdème de Quincke)

Très rare : hypogammaglobulinémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : diabète sucré.

Affections psychiatriques

Rare : troubles de l'humeur,

Très rare : perte de libido.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Peu fréquent : sensations vertigineuses, hémiparésie, convulsions, encéphalopathie, leucoencéphalopathie (après administration de doses élevées par voie intraveineuse, administration par voie intrathécale ou administration de méthotrexate à faibles doses après une irradiation crânio-spinale).

Rare : troubles cognitifs (transitoires), parésie, troubles de la parole et du langage incluant dysarthrie et aphasie, somnolence.

Très rare : troubles sensoriels (sensations crâniennes anormales).

Affections oculaires

Rare : irritation oculaire, vision floue, troubles de la vision, généralement associés à des signes de neurotoxicité.

Très rare : conjonctivite, cécité transitoire, perte de la vision.

Affections cardiaques

Rare : hypotension.

Très rare : épanchement péricardique, péricardite.

Affections vasculaires

Rare : événement thromboembolique (incluant thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombophlébite, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, thrombose de la veine rétinienne).

Peu fréquent : vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : pneumopathie interstitielle, parfois d'issue fatale.

Peu fréquent : fibrose pulmonaire.

Très rare : pneumopathie interstitielle chronique, broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : douleurs abdominales, stomatite, nausées, anorexie, vomissements, mucite.
Peu fréquent : ulcération intestinale, saignements digestifs, diarrhée.
Rare : gingivite, entérite, méléna.
Très rare : hématomérose.

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : élévation des enzymes hépatiques.
Peu fréquent : stéatose hépatique, fibrose hépatique, cirrhose.
Rare : hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique.
Très rare : atrophie hépatique, nécrose hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption érythémateuse, prurit.
Peu fréquent : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), urticaire, réactions de photosensibilité, pigmentation anormale, alopecie.
Rare : nodulose, ecchymoses, acné, érythème polymorphe, ulcération cutanée, poussée de psoriasis, érythème acral.
Très rare : furonculose, télangiectasie.
Fréquence indéterminée : exfoliation cutanée/dermatite exfoliative.

Les lésions du psoriasis peuvent être aggravées en cas d'exposition concomitante aux rayons ultraviolets. La réaction de rappel a été rapportée en cas de peau lésée par les rayonnements et de coup de soleil.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgies, myalgies, ostéoporose.
Rare : fracture de fatigue.
Fréquence indéterminée : ostéonécrose de la mâchoire (secondaire au syndrome lymphoprolifératif).

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : insuffisance rénale, dysurie, néphropathie parfois sévère.
Très rare : urémie, hématurie.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Rare : avortement.
Affections des organes de reproduction et du sein
Peu fréquent : ulcération vaginale.
Rare : troubles menstruels
Très rare : diminution de l'ovogenèse/spermatogenèse, oligospermie transitoire, impuissance, stérilité, perte de la libido, pertes vaginales.

Affections congénitales, familiales et génétiques

Peu fréquent : malformation fœtale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : malaise, fatigue.
Peu fréquent : fièvre.
Très rare : décès.

Investigations

Peu fréquent : diminution de l'albuminémie.

Lésions, intoxication et complications après une intervention

Rare : fracture de stress.

Description de certains effets indésirables rapportés après l'administration de méthotrexate par voie intrathécale

La toxicité aiguë est une arachnoïdite chimique se manifestant par des céphalées, des dorsalgies ou cervicalgies, une raideur de la nuque et une fièvre.

La toxicité subaiguë peut inclure une parésie, généralement transitoire, une paraparésie/paraplégie due à l'atteinte d'une ou plusieurs racines des nerfs rachidiens, une paralysie des nerfs crâniens et un dysfonctionnement cérébelleux.

La toxicité chronique est une leucoencéphalopathie se manifestant sous forme d'irritabilité, confusion, ataxie, spasticité, convulsions occasionnelles, démence, somnolence, coma et d'issue fatale dans de rares cas.

Cette toxicité sur le système nerveux central peut être progressive. Des données indiquent que l'incidence de la leucoencéphalopathie est plus élevée en cas d'association d'une radiothérapie crânienne et de méthotrexate par voie intrathécale. Les signes de neurotoxicité (inflammation méningée, parésie transitoire ou permanente, encéphalopathie) doivent être surveillés après l'administration de méthotrexate par voie intrathécale.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Depuis sa commercialisation, des surdosages au méthotrexate (volontaires ou non) ont été rapportés après administration parentérale ou intrathécale.

Symptômes du surdosage :

Après surdosage par administration intrathécale, le patient peut rester asymptomatique ou non. En cas de symptômes, les plus fréquemment observés sont neurologiques avec des céphalées, nausées, et vomissements, crises épileptiques ou convulsions, et encéphalopathie toxique aiguë. Des décès ont été également rapportés.

Traitement du surdosage :

La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration de folinate de calcium, le plus tôt possible.

En effet, l'efficacité de folinate de calcium est d'autant plus importante que cette molécule est administrée rapidement. La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium.

En fonction des taux plasmatiques de méthotrexate, une hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. Un contrôle du pH urinaire devra alors être effectué afin de le maintenir > 7.

L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. Cependant, l'hémodialyse à haut débit et l'hémo-perfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

Un surdosage accidentel par voie intrathécale peut nécessiter des soins intensifs, comprenant l'administration de doses élevées de folinate de calcium par voie générale, une diurèse alcaline, de rapides drainages du liquide céphalo-rachidien et perfusion ventriculolombique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIMETABOLITES, ANTINEOPLASIQUE - ANALOGUE DE L'ACIDE FOLIQUE, code ATC : L01BA01. (L : Antinéoplasique et immunomodulateur).

Antinéoplasique cytostatique du groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.

Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN.

Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Quand il est administré en IV, IM, SC, le pic sérique est atteint en trente minutes.

Quelle que soit la voie d'administration, le passage du méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de deux heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %.

Une certaine quantité pénètre dans les cellules : cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif.

Les analogues structuraux du méthotrexate, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique, ou son précurseur l'acide 5-formyltétrahydrofolique - acide folinique, sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus.

Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le méthotrexate est transformé en dérivés polyglutaminés.

Lors de l'utilisation du méthotrexate à hautes doses, il a été mis en évidence un métabolite circulant du méthotrexate, le 7-hydroxyméthotrexate. Celui-ci se retrouve aussi après les injections intraveineuses de doses faibles de méthotrexate, de l'ordre de 20 à 50 mg/m². Il semble ne pas avoir d'activité cytotoxique ; cependant il joue un rôle dans l'accumulation intracellulaire de méthotrexate. L'autre métabolite est l'acide 2,4 diamino-10 méthylptéroïque ou DAMPA.

Le méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hémato-méningée.

Élimination

L'élimination est principalement rénale. Quand il est donné en une prise par jour, entre 55 et 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures, 60 à 80 % sous forme inchangée et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7-hydroxy-méthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

Quand il est administré plusieurs fois par jour, les concentrations sériques sont plus longtemps conservées et ainsi l'élimination rénale est moins importante sur 24 heures.

Les hépatocytes semblent retenir une certaine quantité de méthotrexate, même après une seule administration.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pouvoir mutagène : il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques, sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine. On devra définir la balance bénéfice/risque vis-à-vis de ce risque potentiel avant d'utiliser le méthotrexate en association avec d'autres médicaments, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.

Cancérogénèse : on a fait état, chez l'animal, d'un pouvoir cancérogène de certains anti-métabolites qui peut être associé à une augmentation du risque de développement de carcinomes secondaires chez l'homme. Les études de cancérogénèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions.

Pouvoir tératogène : selon la littérature, le méthotrexate peut causer des morts fœtales et/ou des anomalies congénitales. Pour ces raisons, il est contre-indiqué pendant la grossesse. On devra estimer les bénéfices de sa prescription vis-à-vis de ces risques chez les femmes en âge de procréer.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Les solutions injectables de méthotrexate ne doivent pas être mélangées avec d'autres médicaments dans le même flacon de perfusion.

6.3. Durée de conservation

Avant dilution : 30 mois.

Après dilution dans des solutions de chlorure de sodium isotoniques à 0,9% ou des solutions glucosées isotoniques à 5% : la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante.

Toutefois d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Tout médicament non utilisé doit être jeté.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 mL en flacon (verre) avec bouchon (chlorobutyle).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DÉFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

· 34009 560 197 4 8 : 50 mL en flacon (verre).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

