

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMENOR 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du méthotrexate disodique équivalent à 10 mg de méthotrexate (anhydre).

Excipient à effet notoire : 311,2 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé sécable de couleur jaune, convexe, en forme de capsule, non pelliculé, portant la mention « ORN 59 » gravée sur une face et une barre de sécabilité sur l'autre face, de 14 mm de longueur et 6 mm de largeur.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Antirhumatismal : Polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes.

Antipsoriasique : Psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, la puvathérapie et aux rétinoïdes, et rhumatisme psoriasique sévère chez les patients adultes.

Cytostatique : Traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 3 ans.

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.

Mise en garde importante concernant la posologie de IMENOR (méthotrexate)

:

IMENOR (méthotrexate) utilisé dans le traitement de pathologies rhumatismales, du psoriasis, ou du rhumatisme psoriasique sévère, **doit être pris une seule fois par semaine**.

Une erreur dans la dose de IMENOR (méthotrexate) prise peut conduire à des effets indésirables graves, qui peuvent être fatals.

Veuillez lire très attentivement ce paragraphe du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Le prescripteur doit s'assurer que les patients ou soignants sont capables de suivre le schéma d'administration hebdomadaire.

Les patients doivent être clairement informés que le méthotrexate ne doit être administré qu'une seule fois par semaine pour le traitement des pathologies rhumatismales, du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique sévère. Le prescripteur doit préciser le jour de prise sur l'ordonnance.

L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients ayant un espace de distribution supplémentaire (ascites, épanchement pleuraux). Ces patients nécessitent une surveillance attentive de la toxicité, une réduction de dose ou, dans certains cas, un arrêt d'administration du méthotrexate (voir rubriques 5.2 et 4.4).

Polyarthrite rhumatoïde

La posologie habituelle est de 7,5 mg à 15 mg une fois par semaine. La posologie peut être adaptée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale, sans excéder une dose hebdomadaire totale de 25 mg. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier la dépression médullaire. Par la suite, la posologie doit être diminuée à la dose efficace la plus faible possible, la réponse thérapeutique étant obtenue généralement dans les 6 semaines.

Psoriasis

Avant d'instaurer le traitement, il est recommandé d'administrer au patient une dose test de 2,5 mg à 5 mg pour exclure la possibilité d'effets toxiques inattendus. Si les analyses biologiques appropriées sont normales après une semaine, le traitement peut débuter. La posologie habituelle est de 7,5 mg à 15 mg une fois par semaine. Si nécessaire, la dose hebdomadaire totale peut être augmentée jusqu'à 25 mg. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier la dépression médullaire. Par la suite, la posologie doit être diminuée à la dose efficace la plus faible possible en fonction de la réponse thérapeutique, qui est généralement obtenue en 4 à 8 semaines.

Le patient doit être pleinement informé des risques impliqués et il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique en contrôlant la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par le méthotrexate, puis pendant le traitement, comme indiqué dans la rubrique 4.4 « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi ». L'objectif du traitement doit être d'administrer la dose la plus faible possible, avec une période de repos la plus longue possible. Le traitement par le méthotrexate peut permettre le retour à un traitement topique conventionnel, qui doit être encouragé.

Cytostatique

Posologie dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques

Une faible dose de méthotrexate est utilisée pour le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques chez les enfants âgés de 3 ans et plus, les adolescents et les adultes dans le cadre de protocoles complexes en association à d'autres médicaments cytostatiques. Le traitement doit respecter les protocoles thérapeutiques en vigueur. Les doses uniques habituelles sont comprises entre 20 et 40 mg/m² de surface corporelle et sont normalement administrées une fois par semaine. Si le méthotrexate est administré en association avec une chimiothérapie, la posologie doit prendre en compte toute toxicité croisée due aux autres médicaments. De plus fortes doses doivent être administrées par voie parentérale.

Population pédiatrique

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence dans la population pédiatrique. Le traitement doit respecter les protocoles thérapeutiques pédiatriques en vigueur. Les doses sont définies habituellement à partir de la surface corporelle du patient. Le traitement d'entretien est un traitement à long terme.

L'utilisation chez les enfants de moins de 3 ans n'est pas recommandée en raison de l'insuffisance des données d'efficacité et d'innocuité disponibles pour cette population (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Utilisation chez les patients âgés

Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients âgés. Une diminution de la posologie doit être envisagée du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la diminution des réserves d'acide folique liées au vieillissement.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.3 et 4.4). La dose doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
? 60	100%
30-59	50%
< 30	Le méthotrexate ne doit pas être utilisé

Patients atteints de déficience hépatique

Le méthotrexate doit être administré avec grande précaution, voire évité, chez les patients qui présentent ou ont présenté une pathologie hépatique, tout particulièrement si elle est liée à l'alcool. Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Utilisation chez les patients présentant un espace de distribution supplémentaire (épanchements pleuraux, ascites)

Chez les patients ayant un espace de distribution supplémentaire, la demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois plus que la durée normale, une réduction ou, dans certains cas, un arrêt d'administration du méthotrexate peuvent être nécessaires (voir rubriques 5.2 et 4.4).

Remarque

En cas de passage d'une administration orale à la voie parentérale, une réduction de la posologie peut être requise du fait de la variabilité de la biodisponibilité du méthotrexate après administration orale.

Une supplémentation en acide folique ou en acide folinique peut être envisagée selon les recommandations thérapeutiques en vigueur.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Alcoolisme.
- Insuffisance rénale sévère.
- Dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère.
- Infections aiguës ou chroniques sévères et syndromes d'immunodéficience.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- L'administration de vaccins vivants est à proscrire en cours de traitement par méthotrexate.

En plus, pour les indications non oncologiques

- Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Posologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis et du rhumatisme psoriasique sévère :

Les patients doivent être clairement informés que dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique sévère, l'administration se fait une fois par semaine.

Le prescripteur doit préciser le jour de prise sur l'ordonnance.

Le prescripteur doit s'assurer que les patients comprennent que le méthotrexate doit être pris une seule fois par semaine.

Les patients doivent être informés de l'importance du respect de la prise hebdomadaire.

Mises en garde

Le méthotrexate ne doit être administré que par des médecins ayant l'expérience des chimiothérapies antimétabolites.

L'administration concomitante de DMARD hépatotoxique ou hématotoxique (DMARD - disease-modifying antirheumatic drug, par exemple le léflunomide) est déconseillée.

Étant donné le risque d'effets toxiques graves, voire fatals, les patients doivent être informés de manière exhaustive par le médecin des risques qu'ils encourent et doivent faire l'objet d'une surveillance constante. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée pendant le traitement afin d'identifier et d'évaluer sans retard les signes d'éventuels effets toxiques ou réactions indésirables.

Étant donné le risque d'effets toxiques fatals ou graves, les patients doivent être informés de manière exhaustive par le médecin des risques qu'ils encourent (y compris des signes et

symptômes précoces de toxicité) et des mesures de sécurité recommandées. Ils doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de symptômes d'intoxication, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire de ces symptômes d'intoxication (notamment par des analyses biologiques régulières).

Des doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire.

En raison de l'élimination retardée du méthotrexate chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, ceux-ci doivent être traités avec une attention particulière et uniquement par de faibles doses de méthotrexate (voir rubrique 4.2).

Le méthotrexate doit être administré avec une grande précaution, voire évité, chez les patients qui présentent ou ont présenté une pathologie hépatique sévère, particulièrement si elle est liée à l'alcool (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Fertilité et reproduction

Fertilité

Il a été décrit que le méthotrexate pouvait induire une altération de la fertilité, une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée chez l'Homme, pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci. Il affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration ; ces effets semblent être réversibles après l'arrêt du traitement.

Térogénicité ? Risques pour la reproduction

Le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'Homme. Par conséquent, les risques potentiels d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être discutés avec les patientes de sexe féminin en âge de procréer (voir rubrique 4.6). Dans les indications non oncologiques, l'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser le méthotrexate. Si l'on traite une femme en âge de procréer, celle-ci doit utiliser une méthode de contraception efficace 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.

Examens et mesures de sécurité recommandés

Avant l'instauration du traitement ou lors de la reprise du traitement après une période de repos

Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et numération plaquettaire, enzymes hépatiques, bilirubine, albumine sérique, radiographie thoracique et tests de la fonction rénale. Si cela est cliniquement justifié, exclure une tuberculose et une hépatite B et C.

Au cours du traitement

Les tests ci-dessous doivent être réalisés une fois par semaine au cours des deux premières semaines, puis toutes les deux semaines pendant le mois suivant ; par la suite, en fonction de la numération leucocytaire et de l'équilibre du patient, au moins une fois par mois durant les six mois qui suivent, et au moins tous les trois mois après cela.

Une augmentation de la fréquence du suivi doit être envisagée en cas d'augmentation de la posologie. Un examen fréquent des patients âgés, en particulier, est nécessaire pour détecter rapidement les signes précoces de toxicité (voir rubrique 4.2).

- Examen de la cavité buccale et de la gorge à la recherche de modifications des muqueuses.
- Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et de plaquettes. La suppression hématopoïétique que provoque le méthotrexate peut survenir

soudainement et lors de l'utilisation de posologies habituellement sûres. Toute chute importante du nombre de leucocytes ou de plaquettes impose l'arrêt immédiat du médicament et l'instauration d'un traitement symptomatique adéquat. Il faut conseiller aux patients de signaler tous les signes et symptômes évocateurs d'une infection à leur médecin. Chez les patients prenant simultanément des médicaments hématotoxiques (par exemple le léflunomide), la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire doivent être étroitement surveillées.

Analyses de la fonction hépatique : Il convient d'accorder une attention particulière à l'apparition d'une toxicité hépatique. Le traitement ne doit pas être instauré ou doit être arrêté en présence d'anomalies persistantes ou significatives des tests de la fonction hépatique, d'autres examens non invasifs visant à détecter une fibrose hépatique ou des biopsies hépatiques, ou si une telle anomalie apparaît au cours du traitement.

Une élévation transitoire des transaminases jusqu'à deux à trois fois la limite supérieure de la normale a été signalée chez des patients à une fréquence de 13 à 20%. Une élévation persistante des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albumine sérique peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère. En cas d'élévation persistante des enzymes hépatiques, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement.

Des modifications histologiques, une fibrose et plus rarement une cirrhose hépatique peuvent ne pas être précédées d'anomalies des tests de la fonction hépatique. Certains cas de cirrhose hépatique se développent avec une valeur normale du taux de transaminases. Par conséquent, il convient d'envisager des méthodes de diagnostic non invasives pour surveiller les troubles hépatiques, en plus des tests de la fonction hépatique. Une biopsie hépatique doit être envisagée au cas par cas en tenant compte des comorbidités du patient, de ses antécédents médicaux et des risques associés à la biopsie. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité sont notamment une consommation antérieure excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, un diabète, une obésité et un contact antérieur avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques ainsi qu'un traitement prolongé par le méthotrexate.

D'autres médicaments hépatotoxiques ne doivent être administrés durant le traitement par méthotrexate qu'en cas de nécessité absolue. La consommation d'alcool doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques est nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques.

Une prudence toute particulière est de mise chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant parce que, dans des cas isolés, une cirrhose hépatique peut se développer sans élévation des transaminases au cours du traitement par méthotrexate.

- La fonction rénale doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires. En cas d'élévation de la créatinine sérique, la dose doit être réduite. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le traitement par méthotrexate ne doit pas être administré (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Un traitement à des doses modérément élevées ou élevées de méthotrexate ne doit pas être initié en cas de pH urinaire inférieur à 7.0. L'alcalinisation des urines doit être vérifiée au moyen de contrôles répétés du pH (valeurs supérieures ou égales à 6.8) pendant au moins les premières 24 heures après que l'administration de méthotrexate ait commencé.

- Evaluation du système respiratoire : Il convient de rechercher attentivement d'éventuels symptômes d'altération de la fonction pulmonaire en interrogeant le patient, et de faire des tests de la fonction pulmonaire si nécessaire. Au cours du traitement par méthotrexate, l'apparition de symptômes caractéristiques (en particulier une toux sèche non productive) ou d'une pneumonie non spécifique peut être un signe d'altération potentiellement dangereuse et nécessite l'arrêt du traitement et une surveillance attentive du patient. Bien que le tableau clinique soit variable, les patients ayant des maladies pulmonaires induites par le méthotrexate présentent généralement une fièvre, une toux, une dyspnée, ou une hypoxémie. Une radiographie du thorax doit être pratiquée afin d'exclure une infection. Une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique souvent associée à une hyperéosinophilie sanguine peut se produire, et des cas fatals ont été rapportés. 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 d'une dyspnée persistantes.

En outre, des cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire ont été rapportés lorsque le méthotrexate est utilisé pour des indications rhumatologiques et apparentées. Cette affection peut également être associée à une vasculite et à d'autres comorbidités. Des examens doivent être rapidement envisagés en cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire pulmonaire afin de confirmer le diagnostic.

Le traitement par le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et des investigations immédiates (incluant une radiographie du thorax) doivent être pratiquées pour exclure la présence d'une infection ou d'une tumeur. En cas de suspicion d'une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, une corticothérapie doit être instaurée et le méthotrexate ne doit pas être réintroduit.

Les symptômes pulmonaires nécessitent un diagnostic rapide et l'arrêt du traitement par méthotrexate. Des maladies pulmonaires induites par le méthotrexate, telles qu'une pneumonie, peuvent survenir de manière aiguë à tout moment du traitement, ne sont pas toujours totalement réversibles et ont déjà été rapportées avec toutes les doses (également à de faibles doses de 7,5 mg/semaine).

Au cours d'un traitement par méthotrexate, des infections opportunistes sont susceptibles de se développer, notamment une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, dont l'évolution peut être fatale. Si un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.

Une prudence particulière est requise chez les patients dont la fonction pulmonaire est altérée.

Une prudence particulière est également requise en présence d'infections chroniques inactives (par exemple herpes zoster, tuberculose, hépatite B ou C), en raison de la possibilité d'activation de ces infections.

Insuffisance rénale et patients à risque d'insuffisance rénale

Etant donné que le méthotrexate est principalement éliminé par voie rénale, une élévation des concentrations sériques peut être attendue en cas d'insuffisance rénale, ceci pouvant entraîner des effets indésirables graves.

Lorsque la fonction rénale risque d'être altérée (par exemple chez les sujets âgés), un suivi plus étroit est nécessaire. Ceci s'applique en particulier en cas d'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui entraînent des altérations rénales (par exemple les AINS) ou sont susceptibles d'altérer l'hématopoïèse (voir rubrique 4.5).

En présence de facteurs de risque tels que des troubles de la fonction rénale, dont une insuffisance rénale modérée, l'administration concomitante d'AINS est déconseillée. Une déshydratation peut également aggraver la toxicité du méthotrexate (voir surveillance de la fonction rénale).

Systeme immunitaire

Du fait de ses effets sur le système immunitaire, le méthotrexate peut diminuer la réponse aux vaccinations et affecter les résultats des tests immunologiques. La vaccination concomitante par des vaccins vivants doit être évitée.

Lymphomes malins

Des lymphomes malins peuvent apparaître chez les patients traités par de faibles doses de méthotrexate, auxquels cas le traitement doit être arrêté. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome exige l'instauration d'un traitement cytotoxique.

Epanchements pleuraux et ascites

Les épanchements pleuraux et ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par méthotrexate (voir rubrique 4.2).

Situations entraînant une déshydratation telles que des vomissements, de la diarrhée ou une stomatite

Des situations entraînant une déshydratation, telles que des vomissements, de la diarrhée, ou une stomatite, peuvent accroître la toxicité du méthotrexate du fait de l'augmentation de la concentration en substance active. Dans ces cas, l'administration de méthotrexate doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes.

Il est important d'identifier les patients pouvant présenter une concentration anormalement élevée de méthotrexate dans les 48 heures qui suivent l'administration du traitement, faute de quoi la toxicité du méthotrexate risque d'être irréversible.

Une diarrhée et une stomatite ulcéreuse peuvent être des effets toxiques et imposent l'interruption du traitement, en raison du risque d'entérite hémorragique et de décès dû à une perforation intestinale.

En cas d'hématémèse, de coloration noire des selles ou de présence de sang dans les selles, le traitement doit être interrompu.

Supplémentation en acide folique

En cas de toxicité aiguë au méthotrexate, un traitement par acide folinique est requis. Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'administration d'acide folique ou d'acide folinique permet de réduire la toxicité du méthotrexate (symptômes gastro-intestinaux, stomatite, alopecie, élévation des enzymes hépatiques).

Avant d'initier une supplémentation en acide folique, un contrôle du taux de vitamine B12 est recommandé car l'acide folique peut masquer une carence existante en vitamine B12, particulièrement chez les adultes de plus de 50 ans.

Produits vitaminiques

Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate (voir rubriques 4.2 et

4.5).

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.

Une dermatite radio-induite ou un érythème solaire peuvent réapparaître pendant le traitement par méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'irradiation aux UV et d'administration concomitante de méthotrexate.

Toxicité cutanée

Des réactions dermatologiques graves, parfois fatales, telles qu'une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ou un syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés après la prise d'une dose unique ou répétée de méthotrexate.

Encéphalopathie/leucoencéphalopathie

Des cas d'encéphalopathie et/ou de leucoencéphalopathie ont été signalés chez des patients traités par méthotrexate pour des indications oncologiques et on ne peut pas exclure la survenue de cette pathologie suite à un traitement par méthotrexate pour des indications non oncologiques.

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.

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

Agents hépatotoxiques

En raison de son effet toxique potentiel sur le foie, l'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques doit être évitée au cours du traitement par méthotrexate. Dans le cas où une administration concomitante ne peut être évitée, une surveillance étroite des patients à la recherche de tout signe et symptôme de toxicité hépatique doit être effectuée, incluant une surveillance étroite des enzymes hépatiques. La consommation d'alcool doit être évitée ou fortement réduite (voir rubrique 4.4).

Les agents hépatotoxiques potentiels incluent par exemple les rétinoïdes (par exemple l'acitrétine, l'étrétnate), l'azathioprine et le léflunomide.

Agents hématotoxiques

Au cours du traitement par méthotrexate, l'administration de médicaments hématotoxiques doit être évitée. Dans le cas où une administration concomitante ne peut être évitée, une surveillance étroite des patients à la recherche de

tout signe et symptôme de toxicité hématologique doit être effectuée, incluant une surveillance étroite de la numération de formule sanguine et des plaquettes (voir rubrique 4.4).

L'administration d'autres médicaments hématotoxiques accroît la probabilité d'effets indésirables 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. L'administration concomitante de léflunomide augmente le risque de pancytopénie.

En cas de (pré)traitement par des substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprim-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine), il faut envisager la possibilité de troubles hématopoïétiques importants. De rares cas de pancytopénie mégalo-blastique aiguë ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'antagonistes de l'acide folique tels que le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Médicaments affectant les taux de folates et produits vitaminiques contenant de l'acide folique

L'administration concomitante de médicaments qui induisent un déficit en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprim-sulfaméthoxazole) peut accroître la toxicité du méthotrexate. Une prudence toute particulière est également recommandée en cas de déficit en acide folique préexistant.

L'utilisation de protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, ce qui se traduit par une toxicité accrue, par exemple une myélosuppression et une stomatite imprévisibles et sévères, et, dans le cas d'une administration intrathécale, une neurotoxicité accrue sévère imprévisible. 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.

Bien que l'association de méthotrexate et de sulfasalazine puisse augmenter l'efficacité du méthotrexate et en conséquence entraîner un risque accru d'effets indésirables dus à l'inhibition de la synthèse d'acide folique par la sulfasalazine, ces effets indésirables n'ont été observés que dans de rares cas isolés au cours de plusieurs études.

Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine

La ciclosporine peut potentialiser l'efficacité et la toxicité du méthotrexate. Il peut se produire une immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération en cas d'association des deux médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

Interactions pouvant augmenter les concentrations de méthotrexate

Un suivi étroit des patients est nécessaire particulièrement si de fortes doses de méthotrexate sont administrées concomitamment avec des médicaments qui réduisent sa liaison aux protéines plasmatiques, son élimination, ou pouvant causer une altération hépatique. Si une administration concomitante ne peut être évitée, un ajustement de la posologie de méthotrexate est à considérer. Une surveillance des concentrations sériques de méthotrexate peut être utile.

Le probénécide, les acides organiques faibles, tels que les diurétiques de l'anse, ainsi que les pyrazolés peuvent réduire l'élimination du méthotrexate et on peut supposer que des concentrations sériques plus élevées pourraient induire une toxicité hématologique accrue.

Le méthotrexate se lie à l'albumine sérique. Certains médicaments (par exemple les hypoglycémisants oraux, les diurétiques thiazidiques, les sulfamides, la phénytoïne, les barbituriques, les tranquillisants, les contraceptifs oraux, les dérivés de l'amidopyrine, la doxorubicine, l'acide para-aminobenzoïque, certains antibiotiques tels que la pénicilline (par

exemple l'amoxicilline), les tétracyclines, le chloramphénicol) diminuent cette liaison. Dans ce cas, la toxicité du méthotrexate peut être accrue en cas d'administration concomitante.

La toxicité peut être accrue en cas d'administration concomitante de faibles doses de méthotrexate et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de salicylés. Les AINS peuvent altérer la fonction rénale.

Il a été rapporté que l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate diminuait la clairance du méthotrexate, entraînant une augmentation/une prolongation des concentrations sanguines de méthotrexate, jusqu'à des niveaux potentiellement toxiques. Les concentrations plasmatiques de méthotrexate et de lévétiracétam doivent être surveillées attentivement chez les patients traités de façon concomitante par les deux médicaments.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions. La co-administration de méthotrexate et d'oméprazole prolonge l'élimination rénale du méthotrexate. En association avec le pantoprazole, une inhibition de l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate s'accompagnant de myalgies et de frissons a été observée chez un patient.

Les pénicillines (par exemple l'amoxicilline), les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, chez certains patients, diminuer la clairance rénale du méthotrexate, induisant une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate associée à une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

L'application de procarbazine au cours d'un traitement avec de fortes doses de méthotrexate augmente le risque d'altération de la fonction rénale. En cas d'association avec d'autres médicaments cytotoxiques, une diminution de la clairance du méthotrexate est à prendre en compte.

Interactions pouvant diminuer les concentrations de méthotrexate

L'utilisation concomitante de médicaments anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone) peut diminuer les concentrations de méthotrexate et altérer son effet thérapeutique. En cas d'administration concomitante, un ajustement de la posologie de méthotrexate est à considérer.

La colestyramine peut augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate par interruption de la circulation entérohépatique. Si l'administration de colestyramine ne peut être évitée, celle-ci doit être éloignée le plus possible de l'administration de méthotrexate.

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent interférer avec la circulation entéro-hépatique en inhibant la flore intestinale ou en supprimant le métabolisme bactérien.

Effets du méthotrexate sur les autres médicaments

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de la mercaptopurine. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie en cas d'association de ces deux médicaments.

Il existe des interactions pharmacocinétiques entre le méthotrexate et le 5-fluoro-uracile (augmentation du $t_{1/2}$ du 5-fluoro-uracile). Si la co-administration de ces médicaments est nécessaire, une toxicité du 5-fluoro-uracile devra être surveillée chez le patient et des ajustements posologiques devront être considérés si nécessaire.

Théophylline et caféine

La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par méthotrexate car l'efficacité du méthotrexate peut se trouver diminuée suite à une interaction potentielle entre

le méthotrexate et les méthylxanthines au niveau des récepteurs de l'adénosine.

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

Risque d'infections et vaccinations

Chez les patients traités par chimiothérapie, la vaccination concomitante par un vaccin vivant peut engendrer des infections graves voire fatales (voir rubrique 4.3). En raison de ses effets potentiels sur le système immunitaire, le méthotrexate peut fausser les résultats de la vaccination et les résultats d'analyses (procédures immunologiques visant à mesurer la réaction immunitaire). La vaccination concomitante par des vaccins vivants est contre-indiquée lors d'un traitement par méthotrexate (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En particulier lors d'interventions de chirurgie orthopédique associées à un risque élevé d'infection, l'association de méthotrexate et de médicaments immunomodulateurs doit être utilisée avec prudence.

Radiothérapie

La radiothérapie au cours d'un traitement par le méthotrexate peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou des os (voir rubrique 4.8).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les patientes de sexe féminin

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par méthotrexate, et utiliser une méthode de contraception efficace 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 associé au méthotrexate et il convient d'exclure avec certitude une grossesse en prenant des mesures appropriées, par exemple un test de grossesse. Pendant le traitement, les tests de grossesse doivent être répétés en cas de nécessité clinique (par exemple suite à une interruption de la contraception). Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées par rapport à la prévention d'une grossesse et à sa planification.

Contraception chez les patients de sexe masculin

On ignore si le méthotrexate est présent dans le sperme. Une génotoxicité du méthotrexate a été démontrée dans des études chez l'animal, ce risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclu. Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations ou de fausses couches après exposition du père à de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine). À plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer les risques de malformations ou de fausses couches après exposition du père.

Par mesure de précaution, il est conseillé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminines d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant toute la durée du traitement du patient et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du méthotrexate. Les hommes ne doivent pas donner du sperme pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du méthotrexate.

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour les indications non oncologiques (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient au cours du traitement par le méthotrexate et jusqu'à six mois après l'arrêt de celui-ci, il convient d'obtenir un avis médical sur le risque d'effets néfastes pour l'enfant associés au traitement et de réaliser des examens échographiques pour confirmer le développement normal du fœtus.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, tout particulièrement au cours du premier trimestre (voir rubrique 5.3). Le méthotrexate a un effet tératogène démontré chez l'Homme ; des cas de mort fœtale, de fausses couches et/ou d'anomalies congénitales ont été rapportés (par ex. crâniofaciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités).

Le méthotrexate est un agent tératogène puissant chez l'Homme qui augmente le risque d'avortement spontané, 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 de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine), comparé à 22,5% chez des patientes atteintes des mêmes pathologies et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.
- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6% des naissances viables chez des femmes exposées à un traitement par de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, comparé à environ 4% des naissances viables chez des patientes atteintes des mêmes pathologies et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate. Les données relatives à une exposition à des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine pendant la grossesse sont insuffisantes mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations congénitales sont attendus, en particulier aux doses habituellement utilisées pour les indications oncologiques.

Des grossesses normales ont été décrites lorsque le méthotrexate était arrêté avant la conception.

Lorsqu'il est utilisé pour les indications oncologiques, le méthotrexate ne doit pas être administré pendant la grossesse en particulier lors du premier trimestre. Dans chaque cas individuel, le bénéfice du traitement doit être pondéré avec les possibles risques pour le fœtus. Si ce médicament est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte au cours du traitement par méthotrexate, la patiente doit être informée des risques possibles pour le fœtus.

Allaitement

Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité ; son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit être interrompu avant le traitement.

Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut entraîner une diminution de la fertilité. Chez l'Homme, il a été décrit que le méthotrexate pouvait induire une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée. Ces effets semblent dans la plupart des cas être réversibles après l'arrêt du traitement. Pour les indications oncologiques, Il est conseillé aux femmes qui envisagent de devenir enceinte de consulter un centre de conseil génétique, si possible, avant l'instauration du traitement comme le méthotrexate peut être génotoxique à plus hautes doses (voir rubrique 4.4).

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

Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement par le méthotrexate ; ils peuvent avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

En général, la fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose, de la fréquence d'administration, du mode d'administration et de la durée d'exposition.

Les réactions indésirables les plus graves du méthotrexate sont une dépression médullaire, une toxicité pulmonaire, une hépatotoxicité, une toxicité rénale, une neurotoxicité, des événements thromboemboliques, un choc anaphylactique et un syndrome de Stevens-Johnson.

Les réactions indésirables liées au méthotrexate les plus fréquemment observées (très fréquent) sont des troubles gastro-intestinaux (par ex. stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests de la fonction hépatique (par ex. élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline). Les autres réactions indésirables survenant fréquemment (fréquent) sont leucopénie, anémie, thrombocytopénie, maux de tête, fatigue, somnolence, pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, ulcères buccaux, diarrhée, exanthème, érythème et prurit.

La survenue et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose et de la fréquence d'administration du méthotrexate. Néanmoins, comme les effets indésirables sévères peuvent survenir même à de faibles doses, il convient de surveiller le patient étroitement (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies selon la classification suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10,000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Très Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	
Infections et infestations		Infections	Infections opportunistes	Zona Sepsis Réactivation d'une infection chronique inactive	Pneumonie à pneumocystis jiroveci	Sept être
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Lymphome ¹			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie Thrombocytopénie Anémie	Dépression médullaire Pancytopénie Agranulocytose Troubles hématopoïétiques	Anémie mégaloblastique	Hypogammaglobulinémie Anémie aplasique Syndromes lymphoprolifératifs Neutropénie Lymphadénopathie	Eosi
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique Réactions allergiques Choc anaphylactique		Immunosuppression	

	Très Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diabète de type II			
Affections psychiatriques			Dépression Confusion	Altérations de l'humeur	Insomnie	
Affections du système nerveux		Céphalées Somnolence Etourdissements Fatigue	Convulsions Vertiges	Hémi-parésie Parésie	Irritation Dysarthrie Aphasie Léthargie ?dèmes cérébraux Dysfonction cognitive légère et transitoire Sensations crâniennes inhabituelles Dysarthrie Douleur, asthénie musculaire Paresthésie/ hypoesthésie Altérations du goût (goût métallique) Méningite aseptique aiguë avec méningisme (paralysie, vomissements)	Encéphalopathie Leucodystrophie
Affections oculaires					Troubles visuels sévères	Conjonctivite Altération de la vision Rétinopathie
Affections cardiaques				Péricardite Epanchement péricardique Tamponnade péricardique		
Affections vasculaires			Epistaxis	Hypotension Thrombo-embolie	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Alvéolite/pneumopathie interstitielle (peut être fatale)	Fibrose interstitielle	Paralysie respiratoire Dyspnée Pharyngite ² Asthme bronchique	Pneumopathie interstitielle obstructive chronique Pleurésie Epanchement pleural Toux sèche	Alvéolite Hémoptysse Pulmonite
Affections gastro-intestinales ³	Stomatite Anorexie Nausées Vomissements Dyspepsie Douleur abdominale	Ulcère buccal Diarrhées	Ulcérations et hémorragies gastro-intestinales	Pancréatite Gingivite Entérite Méléna	Mégacôlon toxique Hématémèse	
Affections hépatobiliaires	Elévation de la phosphatase alcaline et de la bilirubine Elévation des taux de transaminases (ALAT, ASAT)		Cirrhose Fibrose périportale et dégénérescence graisseuse du foie Diminution de la sérumalbumine	Hépatotoxicité Hépatite aiguë	Réactivation d'hépatite chronique Insuffisance hépatique	

	Très Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption érythémateuse Exanthème Prurit Alopécie	Vasculite allergique Eruptions cutanées herpétiformes Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Augmentation des nodules rhumatoïdes Augmentation de la pigmentation de la peau Troubles de la cicatrisation Réactions de photosensibilité	Accentuation de la pigmentation des ongles Acné Pétéchies Dépigmentation Urticaire Erythème polymorphe Erosion douloureuse des lésions psoriasiques Ulcération cutanée Onycholyse	Paronychie aiguë Télangiectasies Furunculoses Ecchymoses Hidradénite	Exfoliation cutanée exfoliation
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Ostéoporose Arthralgies Myalgies	Fractures de fatigue		Ostéomyélite à des lymphocytes
Affections du rein et des voies urinaires			Troubles de la miction Inflammation et ulcération de la vessie (possiblement avec hématurie) Insuffisance rénale Néphropathie	Oligurie Anurie Troubles de l'équilibre électrolytique	Dysurie Azotémie Cystite Hématurie Protéinurie	
Affections des organes de reproduction et du sein			Inflammation et ulcération vaginale	Impuissance Troubles menstruels	Diminution de la libido Anomalies de l'ovogenèse ou de la spermatogenèse Oligospermie transitoire Infertilité Ecoulement vaginal Saignements vaginaux Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Frissons		Fièvre	Asthénie ?dér
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures						Risque de réaction (nécessairement au contact du rayonnement) Les lésions psoriasiques s'aggravent d'expériences de thérapie par rayons ultraviolets

¹Peut être réversible (voir rubrique 4.4).

²Voir rubrique 4.4.

³A été rapporté pour le méthotrexate utilisé dans les indications rhumatologiques et apparentées.

⁴Il est souvent nécessaire de diminuer la posologie en cas d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères. La stomatite ulcéreuse et les diarrhées imposent l'arrêt du méthotrexate en raison du risque d'entérite ulcéreuse et de perforation intestinale fatale.

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

Symptômes

La toxicité du méthotrexate affecte principalement les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal. Les symptômes sont notamment : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopenie, neutropénie, dépression médullaire, mucosite, stomatite, ulcérations buccales, nausées, vomissements, ulcérations gastro-intestinales et hémorragies gastro-intestinales. Certains patients ne présentent aucun signe de surdosage. Des cas fatals par septicémie, choc septique, insuffisance rénale et anémie aplasique ont été rapportés.

Des cas de surdosage, parfois fatals, ont été rapportés lors d'une prise accidentelle quotidienne de méthotrexate oral au lieu d'une prise hebdomadaire. Dans ces cas, les symptômes fréquemment rapportés sont des réactions hématologiques et gastro-intestinales.

Traitement

Le folinate de calcium est l'antidote spécifique à utiliser pour neutraliser les effets toxiques indésirables du méthotrexate. En cas de surdosage accidentel, une dose de folinate de calcium égale ou supérieure à la dose de méthotrexate responsable du surdosage doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire dans un délai d'une heure. Les concentrations sériques de méthotrexate doivent être surveillées pour déterminer la dose adéquate de folinate de calcium et la durée du traitement.

En cas de surdosage massif, une hydratation et une alcalinisation urinaire peuvent être nécessaires pour prévenir la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne se sont avérées capables d'améliorer l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a été notifiée suite à une hémodialyse immédiate et intermittente à l'aide d'un dialyseur à flux élevé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunosuppresseurs, code ATC : L04AX03.

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique, entraînant une diminution de la prolifération cellulaire.

Le méthotrexate entre dans la cellule via un mécanisme de transport actif des folates réduits. Suite à la polyglutamylation du méthotrexate par l'enzyme folylpolyglutamate synthétase, la

durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule augmente. Le méthotrexate est une substance spécifique de phase, sa principale action étant dirigée vers la phase S de la mitose cellulaire. Le méthotrexate agit généralement le plus efficacement sur la prolifération rapide des tissus, tels que les cellules cancéreuses, de la moëlle osseuse, des cellules fœtales, de l'épithélium cutané, des muqueuses orales et intestinales ainsi que sur cellules de la vessie. La prolifération des cellules cancéreuses étant plus rapide que celle des cellules normales, le méthotrexate peut ralentir la prolifération des cellules cancéreuses

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'effet du méthotrexate administré par voie orale est dose-dépendant. Le pic sérique est atteint en 1 à 2 heures. En général, une dose de méthotrexate inférieure ou égale à 30 mg/m² est absorbée rapidement et complètement. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est élevée (80 % à 100 %) à des doses \leq 30 mg/m². La saturation de l'absorption débute à des doses supérieures à 30 mg/m² et l'absorption est incomplète aux doses supérieures à 80 mg/m².

Distribution

Environ 50 % du méthotrexate se lie aux protéines sériques. Au moment de la distribution dans les tissus de l'organisme, des concentrations élevées du médicament sous forme de polyglutamates sont observées, en particulier dans le foie, les reins et la rate, et peuvent persister pendant des semaines ou des mois. Quand il est administré à faibles doses, le méthotrexate passe dans les liquides organiques en quantités minimales.

Biotransformation

Environ 10 % de la dose de méthotrexate administrée est métabolisée au niveau du foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate.

Élimination

L'excrétion se fait principalement par voie rénale, sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion active au niveau du tubule proximal.

Environ 5 à 20 % du méthotrexate et 1 à 5 % du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par la bile où ils subissent un cycle entérohépatique prononcé.

La demi-vie terminale est de 6 à 7 heures en moyenne, mais présente des variations importantes (3 à 17 heures). La demi-vie peut être prolongée jusqu'à 4 fois sa valeur normale chez les patients qui possèdent un espace de distribution supplémentaire (épanchement pleural, ascite).

Populations particulières

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est retardée significativement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité chronique réalisées chez la souris, le rat et le chien ont révélé des effets toxiques qui se sont traduits par des lésions gastrointestinales, une insuffisance médullaire et une hépatotoxicité. Les études chez l'animal montrent que le méthotrexate nuit à la fertilité, et

qu'il est embryotoxique et fœtotoxique. Des effets tératogènes ont été identifiés chez quatre espèces animales (rat, souris, lapin, chat). On ne constate aucune malformation chez le singe rhésus. Le méthotrexate est mutagène in vivo et in vitro. Le méthotrexate provoque des aberrations chromosomiques dans les cellules animales et dans les cellules de la moelle osseuse chez l'homme, mais la pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. Les études de cancérogenèse chez le rongeur n'ont pas mis en évidence une incidence accrue de tumeurs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver le pilulier dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pilulier en PEHD avec fermeture en polypropylène (PP), munie ou non d'un mécanisme de sécurité enfant. Présentations: 10, 15, 25, 50 et 100 comprimés.

Plaquette (PVC/Aluminium) : 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 et 120 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Il est recommandé de respecter les procédures spécifiques pour une manipulation sécurisée des agents cytotoxiques. Toute personne manipulant du méthotrexate doit se laver les mains avant et après son administration. Il est recommandé de porter des gants jetables pour manipuler les comprimés de méthotrexate. Les femmes enceintes, qui envisagent de l'être ou qui allaitent doivent éviter, si possible, de manipuler le méthotrexate.

Le contact entre le méthotrexate et la peau ou les muqueuses doit être évité. En cas de contamination, les zones touchées doivent être rincées immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon.

Il convient de recommander aux parents, au personnel soignant et aux patients de conserver le méthotrexate hors de portée des enfants, de préférence dans une armoire fermée à clé.

Une ingestion accidentelle de méthotrexate peut être fatale chez l'enfant.

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

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

ORION CORPORATION

ORIONINTIE 1

FI-02200 ESPOO

FINLANDE

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

- 34009 302 178 9 4 : 4 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 453 9 2 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I