

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr MÉTHOTREXATE INJECTION, USP**

Sans agent de conservation

Méthotrexate à 25 mg/mL (sous forme de méthotrexate sodique)

Solution Stérile

**Antimétabolite et antirhumatismal**

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de révision :  
Le 08 août, 2019

No de contrôle de la présentation : 230437

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	34
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	37
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	38
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	39
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>41</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	41
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	42
TOXICOLOGIE .....	43
RÉFÉRENCES .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>51</b>

## Pr MÉTHOTREXATE INJECTION, USP

Sans agent de conservation

Méthotrexate à 25 mg/mL ((sous forme de méthotrexate sodique))

Solution Stérile

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, intrathécale.	Solution injectable à 25 mg/mL	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT.</b></i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Méthotrexate Injection, USP est indiqué comme antinéoplasique contre les affections suivantes :

- Choriocarcinome : méthotrexate en tant qu'agent de chimiothérapie unique ou en combinaison avec d'autres médicaments.
- Lymphome non hodgkinien intermédiaire ou de stade élevé dans le cadre des protocoles ProMACE-CytaBOM, ProMACE-MOPP et Magrath.
- Cancer du sein : dans le cadre du traitement au moyen du CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracile).
- Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) - traitement d'entretien.
- Cancer de la tête et du cou - en combinaison avec d'autres traitements de chimiothérapie.
- Cancer gastrique - chimiothérapie palliative en combinaison.
- Métastases d'une source primaire inconnue - chimiothérapie palliative en combinaison.
- Sarcome ostéogénique (adjuvant) - dose élevée de méthotrexate avec sauvetage à la leucovorine calcique (DEMTX-LV)
- Cancer de la vessie (avancé) - dans le cadre du régime M-VAC.
- Propagation leptoméningée des malignités (carcinomatose/leucémie/lymphome) en tant que chimiothérapie unique ou en alternance avec Ara-C
- Lymphome de Burkitt.

- Stades avancés de lymphome infantile (III et IV, selon le système de gradation de l'hôpital de recherche pour enfants St-Jude).
- Cas avancés de mycose fongicoïde (lymphome des cellules T cutanées).

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

- Psoriasis et arthrite liée au psoriasis causant une incapacité majeure
- Arthrite rhumatoïde (AR) causant une incapacité majeure
- Arthrites séronégatives causant une incapacité majeure

Dans le traitement du psoriasis, le Methotrexate Injection, USP devrait être restreint au psoriasis grave, récalcitrant et causant une incapacité majeure qui ne répond pas, comme il le devrait, à d'autres formes de traitement, mais seulement quand le diagnostic a été établi lors d'une consultation en dermatologie.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été étudiée de manière approfondie chez les personnes âgées. En raison de fonctions hépatique et rénale diminuées, ainsi que d'une réserve amoindrie d'acide folique dans cette population, il serait avisé de considérer des doses relativement faibles. Ces patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter les signes précoces de toxicité.

#### **Enfants (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les jeunes patients, sauf dans le cas de la chimiothérapie du cancer. Par conséquent, Methotrexate Injection, USP ne doit pas être administré aux enfants à titre d'ARMM.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Methotrexate Injection, USP est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient du médicament, ou encore à tout constituant du contenant. Pour la liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- chez les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris une néphropathie en phase terminale, avec et sans dialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS-Rénal, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION-Populations particulières**).
- chez les patientes enceintes atteintes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde et ne devrait être employé dans le traitement des maladies néoplasiques que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.

- chez les femmes en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse.
- chez les mères qui allaitent.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence d'alcoolisme, d'une maladie hépatique alcoolique ou d'une maladie hépatique chronique.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de signes manifestes ou confirmés par des analyses de laboratoire d'un syndrome d'immunodéficience.
- chez les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde en présence de dyscrasies sanguines préexistantes, telles que l'hypoplasie de la moelle osseuse, la leucopénie, la thrombopénie ou une anémie grave.
- en cas d'anesthésie par protoxyde d'azote (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

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

### **Généralités**

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

Des effets toxiques mortels dus à une erreur de calcul de la dose intraveineuse ont été signalés. Il faut prêter attention quand on calcule la dose.

À cause des possibilités de réactions toxiques graves (qui peuvent être mortelles), Méthotrexate injectable USP ne doit être employé que pour le traitement de maladies néoplasiques indiquées ou en présence de formes graves, réfractaires et invalidantes de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, qui répondent mal à d'autres modalités de traitement. Le médecin doit informer le patient des risques d'un tel traitement et ce dernier doit être gardé sous surveillance constante.

L'utilisation de régimes posologiques élevés de méthotrexate, recommandés pour les ostéosarcomes, nécessite une planification méticuleuse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les régimes posologiques élevés prévus pour d'autres maladies néoplasiques sont expérimentaux, et les avantages thérapeutiques éventuels n'ont pas encore été établis.

La fréquence et la gravité des effets toxiques peuvent être liées à la dose ou à la fréquence de l'administration, mais elles ont été observées à toutes les doses. Étant donné que les effets toxiques peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, il est nécessaire de suivre de très près les patients qui prennent du Methotrexate Injection, USP. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés d'entrée de jeu. Quand ce genre de réaction survient, il faut réduire la dose du médicament ou cesser d'administrer le médicament, et prendre les mesures correctives appropriées. Au besoin, ces mesures peuvent comprendre l'utilisation de la leucovorine calcique et/ou une hémodialyse au moyen d'un appareil à débit élevé (voir **SURDOSAGE**). Si on reprend le traitement au Methotrexate Injection, USP, il faut le faire avec prudence, tenir dûment compte du besoin ultérieur du médicament et être plus à l'affût d'une récurrence possible de la toxicité.

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

Le méthotrexate sort lentement des compartiments des troisièmes espaces (p. ex., effusions pleurales ou ascites). Cela prolonge la demi-vie terminale dans le plasma et provoque une toxicité inattendue. Chez les patients qui présentent d'importantes accumulations dans le troisième espace, il est conseillé de drainer le liquide avant le traitement et de surveiller de près les niveaux plasmatiques de méthotrexate.

Une suppression grave inattendue (et parfois fatale) de la moelle osseuse, une anémie aplasique et une toxicité gastro-intestinale ont été signalées avec l'administration concomitante du méthotrexate (habituellement à dose très élevée) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La toxicité pour la moelle osseuse et la muqueuse dépend de : la dose et la durée de l'exposition de grandes quantités [ $> 2 \times 10^{-8}$  mol/L [concentration micromolaire de 0,02]) de méthotrexate. Étant donné que le facteur temps critique défini pour ces organes est de 42 heures chez les humains, voici les répercussions :

- lorsque des doses élevées de méthotrexate sont utilisées (> 1 g/m<sup>2</sup>), les concentrations sériques du médicament doivent être surveillées;
- quand les concentrations de médicament dépassent ( $2 \times 10^{-8}$  mol/L [concentration micromolaire de 0,02]), pendant > 42 heures pourraient témoigner d'une importante toxicité;
- quand la toxicité peut être réduite au minimum au moyen de l'administration de leucovorine calcique;
- quand des doses élevées de méthotrexate sont utilisées, il est impératif d'alcaliniser l'urine pour prévenir la cristallisation du méthotrexate et de son métabolite 7-hydroxy dans l'urine, qui peut causer une insuffisance rénale aiguë.

Le méthotrexate administré de façon concomitante avec la radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

Le Methotrexate Injection, USP doit être utilisé avec extrême prudence en présence de débilité.

L'emploi des schémas posologiques comportant de fortes doses de méthotrexate ( $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>) qui sont recommandés en cas d'ostéosarcome impose la plus grande vigilance. Pour l'heure, ces schémas posologiques ne sont utilisés qu'à des fins expérimentales dans le cas d'autres maladies néoplasiques, et on n'a pas encore établi les bienfaits thérapeutiques qu'ils pourraient procurer.

### **Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**

La prudence s'impose lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients recevant un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Des rapports de cas et des publications d'études pharmacocinétiques dans la population suggèrent que l'utilisation concomitante de certains IPP, tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, avec du méthotrexate (essentiellement à forte dose), peut augmenter et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite l'hydrométhotrexate, ce qui risque d'entraîner des effets toxiques liés au méthotrexate. Dans deux de ces cas, un retard de l'élimination du méthotrexate a été observé lorsqu'une forte dose de méthotrexate était administrée en concomitance avec des IPP, mais n'a pas été observé lorsque le méthotrexate était administré en concomitance avec de la ranitidine. Cependant, aucune étude formelle n'a été menée sur l'interaction du méthotrexate avec la ranitidine.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant une faible dose de méthotrexate. Ces lymphomes sont susceptibles de régresser à la suite du retrait du méthotrexate sans qu'un traitement soit nécessaire. On n'a mené aucune étude contrôlée chez l'humain pour évaluer le risque de néoplasie associé à l'emploi du méthotrexate. Bon nombre d'études chez l'animal ont évalué le pouvoir carcinogène du méthotrexate, mais n'ont abouti à aucun résultat concluant. Bien qu'on ait observé que le méthotrexate endommage les chromosomes des cellules somatiques chez l'animal et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, la

signification clinique de ces observations demeure incertaine. L'évaluation du pouvoir carcinogène du méthotrexate se complique par l'existence contradictoire d'un risque accru de formation de certaines tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il faut donc évaluer les avantages de Methotrexate Injection, USP par rapport à ce risque avant d'administrer le médicament seul ou en association, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Appareil gastro-intestinal**

En présence de vomissements, de diarrhée ou de stomatite qui entraînent une déshydratation, interrompre l'administration du Methotrexate Injection, USP jusqu'à ce que le patient se rétablisse. La diarrhée et la stomatite ulcéreuse requièrent une interruption au traitement; autrement, une entérite hémorragique et le décès attribuable à la perforation intestinale risquent de se produire. Le méthotrexate doit être utilisé avec une extrême prudence en présence d'ulcère gastroduodéal ou de colite ulcéreuse.

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

### **Paramètres hématologiques**

Le Methotrexate Injection, USP doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction de la moelle osseuse est atteinte et chez ceux qui suivent une radiothérapie à grand champ concomitante. Le méthotrexate peut supprimer la moelle osseuse de manière marquée, ce qui peut entraîner une anémie, une anémie aplasique, une pancytopenie, une leucopénie, une neutropénie et/ou une thrombocytopénie. Dans des essais cliniques contrôlés sur l'arthrite rhumatoïde (n = 128), la leucopénie (NGB < 3000/mm<sup>3</sup>) a été observée chez deux patients, la thrombocytopénie (plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>) chez six patients, et la pancytopenie chez deux patients.

Les nadirs des plaquettes, des leucocytes et des neutrophiles circulants se manifestent entre le 5<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> jour suivant l'administration d'un bolus intraveineux (suivis de 14 à 28 jours de récupération). Occasionnellement, le nombre de leucocytes et de neutrophiles peut atteindre deux nadirs; le premier entre le 4<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour et le deuxième entre le 12<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour, suivis d'une récupération. On peut s'attendre à des séquelles cliniques comme de la fièvre, des infections et des hémorragies à divers endroits dans l'organisme.

Dans les cas de psoriasis et d'arthrite rhumatoïde, il faut cesser de prendre le Methotrexate Injection, USP en cas de chute importante de la numération globulaire. Dans le traitement des maladies néoplasiques, il faut poursuivre le traitement au Methotrexate Injection, USP uniquement si les bienfaits potentiels justifient le risque de myélosuppression grave. Les patients atteints de granulocytopenie profonde et de fièvre doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate. Ces patients ont habituellement besoin d'un traitement aux antibiotiques à large spectre administrés par voie parentérale.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Le méthotrexate a le potentiel d'induire une hépatotoxicité aiguë (élévation du taux des transaminases) et chronique (fibrose et cirrhose). En ce qui concerne la toxicité aiguë, on observe souvent une hausse des enzymes hépatiques après l'administration du méthotrexate, mais on ne modifie habituellement pas le traitement au méthotrexate pour cette raison. Les hausses d'enzymes hépatiques sont habituellement temporaires et asymptomatiques, et ne semblent pas prédire une maladie hépatique subséquente. Des anomalies hépatiques persistantes et/ou une diminution de la sérum-albumine peuvent être des indicateurs d'une grave hépatotoxicité. La toxicité chronique est potentiellement fatale; elle survient habituellement après une utilisation prolongée (habituellement deux ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 gramme. Les biopsies du foie après un usage prolongé montrent des changements histologiques, et des cas de fibrose et de cirrhose ont été signalés; ces dernières lésions pourraient ne pas être précédées de symptômes ou de tests de fonction hépatique anormaux dans la population atteinte de psoriasis. Des biopsies régulières du foie sont habituellement recommandées pour les patients atteints de psoriasis qui suivent un traitement à long terme. Des anomalies persistantes dans les tests de fonction hépatique pourraient précéder l'apparence de cas de fibrose ou de cirrhose dans la population atteinte d'arthrite rhumatoïde. Dans les études menées auprès de patients atteints de psoriasis, l'hépatotoxicité semblait être fonction d'une dose totale cumulative et être aggravée par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et un âge avancé. Un taux d'incidence exact n'a pas été déterminé; le taux de la progression et de la réversibilité des lésions est inconnu. Une prudence particulière est indiquée en présence de lésions hépatiques préexistantes ou d'une atteinte à la fonction hépatique.

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

En présence de psoriasis, des tests d'évaluation de l'atteinte et de la fonction hépatiques, dont la sérum-albumine et les tests de temps de prothrombine, doivent être effectués plusieurs fois avant l'établissement de la posologie. Les résultats sont toutefois souvent normaux en présence de fibrose ou de cirrhose en développement. Ces lésions ne pourraient être détectables qu'au moyen d'une biopsie.

Il est habituellement recommandé d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant le début du traitement ou peu de temps après avoir entamé le traitement (de quatre à huit semaines); 2) après une dose totale cumulative de 1,5 gramme et 3) à chaque 1,0 à 1,5 gramme additionnel. La fibrose modérée ou toute cirrhose mène normalement à un arrêt du médicament; une fibrose légère induit souvent une nouvelle biopsie après six mois. Des résultats histologiques moins graves, comme des changements aux bilans lipidiques et une légère inflammation du système porte, sont relativement fréquents avant le début du traitement. Même si ces légers changements ne sont habituellement pas une raison valide pour éviter ou cesser le traitement au Methotrexate Injection, USP, il faut tout de même utiliser le médicament avec prudence.

L'expérience clinique des maladies hépatiques pour l'arthrite rhumatoïde est limitée, mais les mêmes facteurs de risque sont à prévoir. Les tests de fonction hépatique ne sont également pas des prédicteurs fiables de changements histologiques dans cette population.

En présence d'arthrite rhumatoïde, l'âge avancé à la première utilisation du méthotrexate et la durée accrue des traitements ont été signalés en tant que facteurs de risque d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes dans les tests de fonction hépatique pourraient précéder l'apparence de cas de fibrose ou de cirrhose dans la population atteinte d'arthrite rhumatoïde. Les tests de fonction hépatique devraient être faits pour établir une référence et ensuite toutes les quatre à huit semaines chez les patients qui reçoivent du Methotrexate Injection, USP pour l'arthrite rhumatoïde. Une biopsie du foie devrait être faite avant le traitement pour les patients qui ont des antécédents de consommation d'alcool excessive, de valeurs de référence continuellement anormales à la suite de tests de fonction hépatique ou d'infection à l'hépatite B ou C. Pendant le traitement, une biopsie du foie doit être faite en présence de résultats anormaux constants à la suite de tests de fonction hépatique, ou si la sérum-albumine chute en-deçà des valeurs normales (dans le contexte d'une arthrite rhumatoïde bien contrôlée).

Si les résultats de la biopsie du foie montrent de légers changements (grades de Roenigk I, II, IIIa), poursuivre le traitement au Methotrexate Injection, USP et surveiller le patient selon les recommandations précitées. Il faut mettre fin au traitement au Methotrexate Injection, USP pour tout patient qui obtient constamment des résultats anormaux aux tests de fonction hépatique et qui refuse la biopsie du foie, ou pour tout patient dont la biopsie du foie montre des changements modérés à importants (grade IIIb ou IV de Roenigk).

On a signalé une expérience commune chez 217 patients atteints d'arthrite rhumatoïde qui ont subi une biopsie du foie avant et après le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1 500 mg) et chez 714 patients qui ont subi uniquement une biopsie du foie pendant le traitement. Il y a 64 (7 %) cas de fibrose et 1 (0,1 %) cas de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 ont été jugés légers. Le test de coloration de la réticuline détecte avec plus de précision les premiers stades de la fibrose, et son utilisation pourrait faire augmenter ces données. On ne sait pas encore si un usage prolongé augmentera les risques.

### **Systeme Immunitaire**

Le Methotrexate Injection, USP doit être utilisé avec extrême prudence en présence d'une infection active. Il est contre-indiqué chez les patients qui montrent des signes manifestes ou des résultats d'analyses en laboratoire de syndromes d'immunodéficience. (voir **CONTREINDICATIONS**).

Les mesures d'immunisation pourraient être inefficaces si elles sont prises en même temps que le traitement au méthotrexate. L'inoculation au moyen de vaccins qui contiennent un virus vivant n'est habituellement pas recommandée. Des cas rares d'hypogammaglobulinémie ont été signalés.

### **Systeme nerveux**

Des cas de leucoencéphalopathie ont été signalés à la suite d'une administration de méthotrexate

par voie intraveineuse à des patients qui ont subi une irradiation crânio-spinale. Une importante neurotoxicité, qui se manifeste fréquemment sous forme de crises généralisées ou focales, a été signalée plus souvent qu'on ne l'avait prévu chez des patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë traités au moyen de méthotrexate intraveineux (1 g/m<sup>2</sup>). On a souvent noté chez les patients symptomatiques une leucoencéphalopathie et/ou des calcifications microangiopathiques à la suite d'études d'imagerie diagnostique. Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez les patients atteints d'un ostéosarcome qui ont reçu des doses répétées de méthotrexate avec sauvetage à la leucovorine calcique, même en l'absence d'irradiation crânienne. L'arrêt du méthotrexate n'entraîne pas toujours un rétablissement complet.

Une leucoencéphalopathie chronique a aussi été signalée chez des patients atteints d'un ostéosarcome et ayant reçu des doses élevées de méthotrexate avec administration de leucovorine comme antidote électif, même sans qu'ils aient subi d'irradiation du crâne. Des cas de leucoencéphalopathie ont également été signalés après l'administration de faibles doses de méthotrexate par voie orale (4 à 8 mg/semaine) à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique.

L'arrêt du traitement par Methotrexate Injection, USP ne donne pas toujours lieu à un rétablissement complet.

Un syndrome neurologique aigu transitoire a été observé chez les patients traités au moyen de régimes posologiques élevés. Au nombre des manifestations de cette maladie neurologique, on peut citer les comportements anormaux des signes focaux sensorimoteurs, dont une cécité transitoire et des réflexes anormaux. La cause exacte est inconnue.

Après l'utilisation intrathécale du méthotrexate, la toxicité éventuelle pour le système nerveux central peut se classer ainsi : arachnoïdite chimique manifestée par des symptômes comme les maux de tête, la douleur au dos, la rigidité de la nuque et la fièvre, la parésie, habituellement transitoire, manifestée par une paraplégie qui met en cause une ou plusieurs racines spinales, la leucoencéphalopathie manifestée par de la confusion, de l'irritabilité, de la somnolence, de l'ataxie, de la démence et à l'occasion des convulsions majeures.

Une administration intraveineuse du méthotrexate peut aussi entraîner une encéphalite aiguë et une encéphalopathie aiguë avec issue fatal.

Des cas de graves réactions indésirables neurologiques, qui variaient de maux de tête à la paralysie, au coma et à des épisodes s'apparentant à des AVC ont été signalés chez les jeunes et les adolescents qui ont pris du méthotrexate en combinaison avec la intraveineuse cytarabine.

### **Fonction Rénal**

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris une néphropathie en phase terminale, avec et sans dialyse (voir **CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** - Populations particulières). Le traitement au méthotrexate chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée doit être entrepris avec une grande prudence, et à dose réduite, étant donné que l'insuffisance rénale

prolongera l'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate peut causer des dommages aux reins qui peuvent mener à une insuffisance rénale aiguë. Des doses élevées de méthotrexate utilisées pour le traitement d'ostéosarcomes peuvent endommager les reins et mener à une insuffisance rénale aiguë.

La néphrotoxicité est principalement attribuable à la précipitation du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Il faut surveiller attentivement la fonction rénale, c'est-à-dire, assurer une hydratation adéquate, surveiller l'alcalinisation de l'urine et mesurer le méthotrexate sérique et le taux de créatinine. Tout cela est essentiel à une administration sécuritaire.

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

### **Appareil Respiratoire**

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

Des infections opportunistes potentiellement fatales, surtout la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent accompagner le traitement au méthotrexate. Si un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une infection à *Pneumocystis carinii* doit être envisagée.

On a signalé une hémorragie alvéolaire pulmonaire avec le méthotrexate. Cet événement peut également être associé à une vasculite et d'autres comorbidités. Afin de confirmer le diagnostic, on doit envisager d'examiner le patient sans tarder lorsqu'on soupçonne une hémorragie alvéolaire pulmonaire.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Le méthotrexate cause l'embryotoxicité, un avortement et des anomalies fœtales chez les humains. On a aussi signalé que le traitement peut entraver la fertilité, une oligospermie et une dysfonction menstruelle chez les humaines, pendant le traitement et pendant une courte période après. Voir **TOXICOLOGIE**. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire

l'objet d'une discussion avec les patients traités par Methotrexate Injection, USP, tant les hommes que les femmes (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Peau et annexes cutanées**

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

Les lésions attribuables au psoriasis peuvent être aggravées par une exposition concomitante aux rayons ultraviolets. L'utilisation du méthotrexate peut induire une « rechute » de la dermatite associée aux rayonnements et d'un coup de soleil.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

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

Methotrexate Injection, USP est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer avant d'avoir exclu une grossesse, et on devrait informer la patiente des risques graves auxquels le fœtus est exposé, si elle devient enceinte au cours du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit Methotrexate Injection, USP. Le délai optimal entre l'arrêt de l'administration du méthotrexate chez l'un ou l'autre des partenaires et le début de la grossesse n'a pas été clairement établi. Dans les publications, le délai recommandé varie entre 3 et 12 mois. Le risque d'effets néfastes liés à la reproduction devrait faire l'objet d'une discussion avec les patients traités par Methotrexate Injection, USP, tant les hommes que les femmes.

#### **Femmes qui allaitent :**

Methotrexate Injection, USP est contre-indiqué chez les mères qui allaitent en raison de la possibilité de réactions indésirables graves au méthotrexate chez le nourrisson alimenté au sein.

#### **Enfants (< 18 ans):**

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les jeunes patients, sauf dans le cas de la chimiothérapie du cancer.

Des surdoses dues à une erreur de calcul de la dose intraveineuse (en particulier chez des enfants) ont été signalées. Il faut prêter attention quand on calcule la dose.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament doivent être envisagées. Des effets toxiques mortels sont survenus, notamment chez des patients âgés, quand le méthotrexate était pris par inadvertance une fois par jour plutôt qu'une fois par semaine. On doit assurer une surveillance étroite des patients âgés afin de déceler tôt tout signe de toxicité hépatique, médullaire ou rénale.

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

### **Surveillance et essais de laboratoire**

#### **Généralités :**

Les patients traités par Methotrexate Injection, USP doivent être informés des signes et des symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'une surveillance attentive visant à déceler promptement tout effet toxique. La surveillance des taux plasmatiques de méthotrexate peut considérablement réduire la toxicité et la mortalité parce qu'elle permet l'ajustement des doses de méthotrexate et la mise en oeuvre de mesures de sauvetage appropriées. Les patients sujets aux troubles suivants : épanchement pleural, ascite, obstruction des voies gastrointestinales, traitement antérieur par le cisplatine, déshydratation, acidurie et insuffisance rénale, ont tendance à présenter des taux élevés ou prolongés de méthotrexate et auraient avantage à être soumis à une surveillance systématique des taux sanguins. La clairance du méthotrexate peut aussi être lente chez certains patients en l'absence des troubles indiqués ci-dessus. Il est important de déceler ces cas en l'espace de 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut être irréversible si la leucovorine comme antidote électif n'est pas administrée dans un délai de 42 à 48 heures.

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

L'évaluation initiale doit comprendre un hémogramme avec formules leucocytaire et plaquettaire, le dosage des enzymes hépatiques, les tests de l'exploration fonctionnelle du rein et une radiographie thoracique. Au moment de l'administration de la première dose ou lorsqu'on change la dose ou encore pendant les périodes où il y a un accroissement du risque de concentrations sanguines élevées du méthotrexate (p. ex., en

cas de déshydratation), une surveillance plus fréquente peut également être indiquée.

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

- **Fonction hématologique :** On recommande d'effectuer des analyses sanguines au moins une fois par mois.
- **Fonction hépatique :** Il n'est pas indiqué d'effectuer systématiquement une biopsie du foie avant un traitement par Methotrexate Injection, USP. Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués avant le début du traitement par Methotrexate Injection, USP et répétés tous les un à deux mois aux fins de surveillance. On n'a pas encore établi de lien entre des résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle du foie et la fibrose ou la cirrhose du foie. Des anomalies transitoires de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration du methotrexate et ne justifient habituellement pas la modification du traitement par Methotrexate Injection, USP. Des anomalies persistantes, observées au moyen des tests de l'exploration fonctionnelle du foie immédiatement avant l'administration d'une dose du médicament ou une chute de l'albumine sérique, peuvent être des indicateurs d'une toxicité hépatique grave et on doit les évaluer.
- **Fonction rénale :** La fonction rénale doit être surveillée tous les un à deux mois.
- **Appareil respiratoire :** Les tests d'exploration de la fonction pulmonaire peuvent s'avérer utiles, si l'on soupçonne la présence d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate (p. ex., pneumonie interstitielle), en particulier si on peut avoir accès aux valeurs initiales.

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

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

**EFFETS INDÉSIRABLES**

**Aperçu des effets indésirables au médicament**

En général, l'incidence et la gravité d'effets secondaires aigus sont directement liées à la dose, à la fréquence d'administration et à la durée de l'exposition à d'importants taux sériques de méthotrexate des organes cibles. Les réactions les plus graves sont abordées à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, les nausées et la douleur abdominale. Les autres effets fréquemment signalés sont les malaises, une fatigue indue, les frissons et la fièvre, les étourdissements et l'affaiblissement de la résistance à l'infection. L'ulcération de la muqueuse buccale constitue généralement le premier signe de toxicité.

**Effets indésirables selon l'organe en cause**

<u>Troubles sanguins et lymphatiques :</u>	On a observé des cas de leucopénie, d'anémie, d'anémie aplasique, de thrombopénie, de pancytopénie, d'agranulocytose, de lymphadénopathie et de troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), de neutropénie et d'éosinophilie.
<u>Troubles cardiaques :</u>	Péricardite et épanchement péricardique (lésions cardiaques, dans de rares cas)
<u>Troubles oculaires :</u>	Conjonctivite, vision floue, autres modifications visuelles importantes d'étiologie inconnue et diminution de l'acuité visuelle ou cécité transitoire
<u>Troubles gastrointestinaux :</u>	Gingivite, stomatite, entérite, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, hématomèse, méléna, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite
<u>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</u>	Réactions anaphylactoïdes, vasculite, fièvre, conjonctivite, infection, septicémie, nodulose, hypogammaglobulinémie et mort subite
<u>Troubles hépatobiliaires :</u>	Hépatotoxicité, hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose, diminution de l'albuminémie, élévations des taux d'enzymes hépatiques et insuffisance hépatique
<u>Infections :</u>	On a rapporté d'autres infections, dont la nocardiose, l'histoplasmosse, la cryptococcose, l'herpès disséminé et l'infection à cytomégalovirus, y compris la pneumonie.
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u>	Diabète
<u>Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux :</u>	Fractures de stress, nécrose des tissus mous, ostéonécrose, arthralgie, myalgie et ostéoporose
<u>Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes) :</u>	Syndrome de lyse tumorale. Des lymphomes malins susceptibles de régresser à la suite du retrait du méthotrexate peuvent survenir chez les patients recevant une faible dose de méthotrexate et pourraient, de ce fait, ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. On devrait commencer par arrêter l'administration de Methotrexate Injection, USP et, si le lymphome ne régresse pas, amorcer le traitement approprié.

<u>Troubles du système nerveux :</u>	Augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paresthésie, céphalées, étourdissements, somnolence et troubles de langage, y compris la dysarthrie et l'aphasie; hémiparésie, parésie et convulsions. Après l'administration de doses faibles, on a signalé à l'occasion de subtils troubles cognitifs transitoires, un changement d'humeur ou des sensations inhabituelles dans le crâne, une leucoencéphalopathie ou une encéphalopathie.
<u>Troubles rénaux et urinaires :</u>	Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale grave, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a aussi observé des cas de protéinurie.
<u>Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires :</u>	Oogenèse ou spermatogenèse déficientes, oligospermie transitoire, troubles menstruels, pertes vaginales et gynécomastie; stérilité, avortement, anomalies fœtales, perte de libido ou impuissance.
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</u>	Pneumonie, alvéolite/pneumonite interstitielle souvent associée à une éosinophilie, fibrose pulmonaire, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , épanchement pleural. À l'occasion, on a signalé des cas de : dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, fibrose respiratoire, pharyngite, bronchopneumopathie chronique obstructive, alvéolite et hémorragie alvéolaire pulmonaire.
<u>Troubles cutanés :</u>	Érythème, prurit, photosensibilité, pétéchies, perte de cheveux, nécrose cutanée, dermatite exfoliatrice, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, zona, vasculite, urticaire, changements de pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), furonculose et télangiectasie. Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux.
<u>Troubles vasculaires :</u>	Hypotension et cas de thromboembolie (comprenant thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, thrombophlébite et embolie pulmonaire), vasculite

**Effets indésirables signalés en présence de polyarthrite rhumatoïde :**

- Alopécie (fréquent)
- Diarrhée (fréquent)
- Étourdissements (fréquent)
- Enzymes hépatiques élevées (très fréquent)
- Leucopénie (fréquent)

- Nausées/vomissements (très fréquent)
- Pancytopénie (fréquent)
- Éruption cutanée/prurit/dermatite (fréquent)
- Stomatite (fréquent)
- Thrombopénie (fréquent)

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

Les taux de réactions indésirables rapportés sont très semblables à ceux qui ont été relevés dans les études sur l'arthrite rhumatoïde. Rarement, des érosions de plaques de psoriasis douloureuses apparaîtront.

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

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et analyses de laboratoire**.

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

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

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

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Infections (y compris des cas de septicémie mortelle), pneumonie, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite herpétique, herpès disséminé, infection à cytomégalovirus (y compris la pneumonie à cytomégalovirus), réactivation d'une hépatite B et aggravation d'une hépatite C
Troubles sanguins et lymphatiques	Agranulocytose, pancytopénie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie et troubles lymphoprolifératifs (comprenant des cas réversibles), éosinophilie, anémie mégaloblastique, thrombose d'une veine rénale, lymphome, anémie aplasique, hypogammaglobulinémie
Troubles du système nerveux	Élévation de la pression du liquide céphalorachidien, neurotoxicité, arachnoïdite, paraplégie, stupeur, ataxie, démence, étourdissements, paresthésie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Pneumonie interstitielle chronique, alvéolite, dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, toux, épanchement pleural

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles gastro-intestinaux	Perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite, nausées, pancréatite
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, dermatite, pétéchies
Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux	Ostéonécrose
Troubles rénaux et urinaires	Protéinurie
Troubles prénataux, périnataux et puerpéraux	Mort foetale, avortement
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Dysfonction urogénitale
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Pyrexie, frissons, malaise, fatigue, réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens	Diabète
Troubles de la fonction visuelle	Diminution de l'acuité visuelle/cécité transitoire

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

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

### **Aperçu**

Le méthotrexate se trouve en concurrence avec des folates réduits pour ce qui est du transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur. Une insuffisance rénale ainsi que l'emploi concomitant d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. Des études menées en laboratoire démontrent que différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent déplacer le méthotrexate de sa liaison avec l'albumine plasmatique.

### **Interactions médicament-médicament**

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

Les AINS ne doivent pas être administrés ni avant ni pendant un traitement par des doses élevées de méthotrexate. L'emploi concomitant d'AINS et de doses élevées de méthotrexate s'est soldé par une élévation des concentrations sériques de méthotrexate ou le maintien prolongé de celles-ci, entraînant la mort par une toxicité hématologique (y

compris une myélocytose et une anémie aplasique) et gastro-intestinale grave. On a signalé que, dans un modèle animal, ces médicaments réduisaient l'excrétion tubulaire du méthotrexate et pouvaient ainsi accroître la toxicité de ce médicament en augmentant ses taux plasmatiques.

L'administration concomitante d'AINS ou de salicylates avec des doses plus faibles de Methotrexate Injection, USP doit s'accompagner de prudence. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde traitée par Methotrexate, on n'a pas exploré à fond la possibilité d'une toxicité accrue avec l'emploi concomitant d'AINS, dont les salicylates. En dépit des interactions potentielles, les études sur l'emploi du méthotrexate par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont généralement inclus l'administration concomitante de doses constantes d'AINS, sans inconvénient apparent. Il faut noter cependant que les doses administrées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (de 7,5 à 15 mg par semaine) sont un peu plus faibles que celles administrées aux patients psoriasiques et que des doses plus élevées pourraient mener à une toxicité.

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

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

#### **Amiodarone**

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

#### **L-asparaginase**

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

#### **Diurétiques**

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

#### **Léflunomide**

Le méthotrexate, combiné au léflunomide, peut augmenter le risque de pancytopenie.

#### **Médicaments se fixant fortement aux protéines plasmatiques**

Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et sa toxicité risque de s'accroître en raison de son déplacement par d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, comme les sulfamides hypoglycémisants, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides et certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la pristinamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

#### **Culot globulaire**

La prudence est de mise lorsque des globules rouges concentrés (culot globulaire) et Methotrexate Injection, USP sont administrés en mode simultané. On a observé une augmentation de la toxicité chez les patients ayant reçu une perfusion de méthotrexate sur 24

heures et des transfusions subséquentes, probablement en raison des concentrations sériques élevées de méthotrexate pendant une période prolongée.

### **Probénécide**

Le probénécide réduit également le transport dans les tubules rénaux; l'utilisation du Methotrexate Injection, USP avec ce médicament doit faire l'objet d'une surveillance accrue.

### **Inhibiteurs de la pompe à protons**

Il faut user de prudence lorsqu'on administre des doses élevées de méthotrexate à des patients recevant des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). L'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate à des doses élevées doit être évitée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En effet, des rapports et des comptes rendus d'études pharmacocinétiques de population laissent penser que l'utilisation de certains IPP tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, conjointement avec le méthotrexate (surtout à doses élevées), peut causer une élévation des concentrations sériques de méthotrexate et/ou de l'un de ses métabolites, l'hydrométhotrexate, ainsi que le maintien prolongé de ces concentrations élevées, ce qui pourrait entraîner la survenue de manifestations toxiques du méthotrexate. On a observé entre autres deux cas où l'élimination du méthotrexate a été retardée consécutivement à l'administration conjointe de méthotrexate à doses élevées et d'un IPP, mais une telle interaction n'a pas été observée entre le méthotrexate et la ranitidine. Toutefois, aucune étude formelle n'a été menée en vue de déterminer les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate et la ranitidine.

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

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

### **Médicaments néphrotoxiques**

Dans le traitement des patients atteints d'un ostéosarcome, il faut faire preuve de prudence si du méthotrexate à dose élevée est administré en combinaison avec un agent chimiothérapeutique potentiellement néphrotoxique (p. ex., la cisplatine). La cisplatine diminue la clairance du méthotrexate.

Si ce fait n'a pas été étayé, d'autres médicaments néphrotoxiques comme les aminoglycosides, l'amphotéricine B et la ciclosporine peuvent en principe augmenter la toxicité du méthotrexate en diminuant son élimination.

### **Protoxyde d'azote**

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

### **Pénicillines et sulfonamides**

Les pénicillines et les sulfonamides peuvent réduire la clairance rénale du méthotrexate; une toxicité hématologique et gastro-intestinale a été observée en combinaison avec le méthotrexate.

### **Ciprofloxacine**

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

### **Antibiotiques par voie orale**

Les antibiotiques par voie orale comme la tétracycline, le chloramphénicol et des antibiotiques à large spectre non absorbables, peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme des médicaments par les bactéries. Par exemple : la néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption du méthotrexate, tandis que la kanamycine en augmente l'absorption.

Dans de rares cas, on a signalé que le triméthoprime et le sulfaméthoxazole augmentent la suppression de la moelle osseuse chez les patients qui reçoivent du méthotrexate, probablement en diminuant la sécrétion tubulaire et/ou en raison d'un effet antifolate cumulatif. L'usage concomitant de l'antiprotozoaire *pyriméthamine* peut augmenter les effets toxiques du méthotrexate en raison d'une synergie des effets antifolates.

### **Théophylline**

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline; les niveaux de théophylline doivent faire l'objet d'une surveillance si le médicament est utilisé avec le Methotrexate Injection, USP.

### **Mercaptopurine**

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de mercaptopurine. La combinaison du Methotrexate Injection, USP et de la mercaptopurine pourrait donc nécessiter l'ajustement de la dose.

### **Vitamines**

Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent atténuer la réponse au méthotrexate. Des études préliminaires chez l'animal et chez l'humain ont montré que de petites quantités de leucovorine administrées par voie intraveineuse pénètrent dans le liquide céphalorachidien surtout sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate et, chez l'humain, elles demeurent de 1 à 3 fois plus faibles que les concentrations habituelles de méthotrexate obtenues à la suite d'une administration intrathécale.

Toutefois, des doses élevées de leucovorine peuvent réduire l'efficacité du méthotrexate administré par voie intrathécale.

Chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique ou l'acide folinique peut réduire la toxicité du méthotrexate, comme les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie et des enzymes hépatiques élevées.

Avant de prendre un supplément d'acide folique, il est conseillé de vérifier les taux de vitamine B<sub>12</sub> surtout chez les adultes de plus de 50 ans, étant donné que l'administration de l'acide folique peut masquer les symptômes d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>.

Une carence en acide folique peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

### **Radiothérapie**

Le méthotrexate administré de façon concomitante avec la radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

### **Hépatotoxines**

Le potentiel d'hépatotoxicité accrue quand le méthotrexate est administré avec d'autres agents hépatotoxiques n'a pas été évalué. Cependant, une hépatotoxicité a été signalée dans ces cas. Par conséquent, les patients qui reçoivent un traitement concomitant par le Methotrexate Injection, USP et d'autres agents hépatotoxiques potentiels (comme le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine et les rétinoïdes) doivent faire l'objet d'un étroit suivi, en raison du risque potentiel accru d'hépatotoxicité.

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

Le méthotrexate administré de façon concomitante avec la cytarabine par voie intraveineuse peut augmenter le risque d'effets indésirables prononcés comme les maux de tête, la paralysie, le coma et des épisodes semblables à des AVC (consulter **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système Neurologique**).

L'administration concomitante de méthotrexate et d'autres agents cytotoxiques n'a pas fait l'objet d'études; elle pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.

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

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

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

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

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

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

Certains effets du méthotrexate (p. ex., les étourdissements et la fatigue) peuvent nuire à la capacité de conduire un véhicule ou d'actionner une machine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

## **Maladies néoplasiques :**

- Les produits parentéraux doivent être inspectés visuellement pour les matières particulaires et la décoloration avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent.
- Methotrexate Injection, USP sans agent de conservation peut être administré par les voies intramusculaire, intraveineuse (en bolus), intra-artérielle, intrathécale ou Intra-cérébro-ventriculaire (par un réservoir Ommaya installé dans le système nerveux central).
- Methotrexate Injection, USP doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement antinéoplasique. Les posologies types dont on fait état dans la documentation sur le traitement des tumeurs malignes sont énumérées dans la section qui suit.

## **Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde**

- Le patient devrait être informé de tous les risques possibles et demeurer sous la surveillance constante du médecin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- On doit continuellement adapter le schéma posologique en fonction des besoins du patient. On peut administrer une dose d'épreuve initiale avant d'utiliser le schéma posologique régulier afin de déceler toute sensibilité extrême donnant lieu à des effets indésirables (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La myélodépression atteint habituellement un point culminant en 7 à 10 jours.
- Le médecin et le pharmacien doivent insister auprès du patient sur le fait que la dose recommandée est hebdomadaire dans les cas de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis et que, si elle est prise par erreur une fois par jour, elle peut mener à une toxicité mortelle.

## **Posologie recommandée et modification posologique**

**Cancer du sein :** Les doses initiales de CMF se décomposent en cyclophosphamide, 100 mg/m<sup>2</sup> PO du jour 1 au jour 14, méthotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> IV les jours 1 et 8, et 5-Fluorouracile 600 mg/m<sup>2</sup> IV les jours 1 et 8. Le cycle durera 28 jours (deux semaines de traitement, deux semaines de repos). Chez les patients âgés de plus de 60 ans, la dose de méthotrexate sera de 30 mg/m<sup>2</sup> IV les jours 1 et 8. Si le taux de bilirubine dépasse 1,5 mg/dL, diminuer la dose de méthotrexate uniquement de 50 %.

**Cancer de la vessie :** Les régimes posologiques types pour le cancer de la vessie sont le régime CMV et le « régime M-VAC », qui sont représentés dans les tableaux suivants.

**Tableau 1- régime CMV\***

Médicaments**	Jours		
	1	2	8¶
Cisplatine‡	-	100	-
Vinblastine	4	-	4
Méthotrexate***	30	-	30

\* Toutes les doses sont en mg/m<sup>2</sup> et le cycle se répète au jour 22.

\*\* Les patients âgés de > 70 ans reçoivent 80 % de toutes les doses; si les vomissements persistent jusqu'au jour 8, aucun médicament n'est administré.

- ‡ Pour chaque cycle, ajustez la cisplatine à 100 % pour le Ccr > 60 mL/min; 50 % de la dose pour le Ccr 50-60 mL/min; aucun pour le Ccr < 50 mL/min.
- \*\*\* Aucun médicament pour une diminution au jour 8 de >30 ml/min en comparaison au jour 1 ou Ccr < 50 mL/min ou Cr > 1,8 mg/dL.
- ¶ Modifications majeures à la dose des deux médicaments selon la présence de myélosuppression.

**Tableau 2 - régime M-VAC\***

Médicaments	Jours			
	1	2	15	22***
Methotrexate	30	-	30	30
Vinblastine	-	3	3	3
Doxorubicin	-	30**	-	-
Cisplatine	-	70	-	-

- \* Toutes les doses sont en mg/m<sup>2</sup> et le cycle se répète aux jours 28-32.
- \*\* Pour les patients qui ont reçu de la radiothérapie à la région pelvienne équivalente à > 2500 rad en 5 jours, réduire la dose de doxorubicine à 15 mg/m<sup>2</sup>.
- \*\*\* Ne pas donner de dose si la NGB < 2500 cellules/mm<sup>3</sup>, le nombre de plaquettes >100 000 cellules/mm<sup>3</sup>, ou en présence de mucosite.

### Cancer de la tête et du cou

Le méthotrexate demeure le traitement standard pour les patients atteints d'une maladie récurrente ou métastatique. Il a déjà été administré dans une gamme variée de doses et de calendriers (dont quelques-uns sont représentés ci-dessous).

**Tableau 3 - Calendrier de Méthotrexate\***

0,8 mg/kg IV tous les quatre jours
25 - 50 mg tous les quatre à sept jours
60 mg/m <sup>2</sup> IV toutes les semaines ou 40 mg/m <sup>2</sup> IV toutes les deux semaines
40 - 60 mg/m <sup>2</sup> IV toutes les semaines
80 mg/m <sup>2</sup> pendant 30 h toutes les deux semaines avec intensification de la toxicité
40 mg/m <sup>2</sup> IV toutes les semaines
40 - 200 mg/m <sup>2</sup> IV les jours 1 et 4 toutes les semaines; leucovorine les jours 2 et 5
60 mg/m <sup>2</sup> IV toutes les semaines

\* *extrait de Devita, et coll. : CANCER, 3<sup>e</sup> édition, p.496*

Pour les soins palliatifs aux patients atteints d'une maladie incurable avancée et si la fonction rénale est acceptable, il convient d'entamer un traitement hebdomadaire au méthotrexate par voie intraveineuse de 40 - 50 mg/m<sup>2</sup> ou d'une dose de 15 à 20 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines et d'augmenter la dose chaque semaine jusqu'à une toxicité légère ou une réponse thérapeutique.

### Cancer gastrique

Un régime utilisé pendant un essai clinique en Belgique chez les patients atteints d'un cancer gastrique opérable : méthotrexate (1,5 g/m<sup>2</sup> IV jour 1), + 5-Fluorouracile (1,5 g/m<sup>2</sup> IV) + leucovorine (15 mg/m<sup>2</sup> par voie orale ou IV toutes les six heures pendant 72 heures) + adriamycine (30 mg/m<sup>2</sup> IV, jour 15). Le calendrier est répété au jour 29 pendant six cycles.

### **Choriocarcinome et maladies trophoblastiques semblables**

Le méthotrexate est administré tous les jours par voie intramusculaire en doses de 15 à 30 mg. Le traitement dure cinq jours. Ces traitements sont répétés 3 à cinq 5, au besoin, et des périodes de repos d'une semaine ou plus sont prévues entre chacun d'eux, jusqu'à ce que tout symptôme toxique qui s'est manifesté se soit atténué. L'efficacité du traitement est habituellement évaluée au moyen d'une analyse quantitative de 24 heures de la gonadotrophine chorionique urinaire (bêta-HCG), qui devrait retourner à la normale ou à moins de 50 UI/24 heures après le troisième ou le quatrième traitement. Cette analyse est habituellement suivie d'une résolution complète des lésions mesurables en 4 à 6 semaines. On recommande habituellement un à deux traitements de méthotrexate après la normalisation de la bêta-HCG. Avant chaque traitement au moyen du médicament, il est essentiel de mener une évaluation clinique approfondie. On a signalé que le traitement combiné cyclique de méthotrexate accompagné d'autres médicaments antitumoraux est efficace.

Étant donné que la môle hydatiforme peut précéder un choriocarcinome, le traitement prophylactique au moyen de la chimiothérapie et du méthotrexate a été recommandé.

La môle disséquante est considérée en tant que forme invasive de la môle hydatiforme. Le méthotrexate est administré, dans le cours de ces maladies, à des doses semblables à celles qui sont recommandées pour le choriocarcinome.

### **Lymphomes**

En présence de tumeurs de Burkitt aux stades I et II, le méthotrexate a permis de prolonger la rémission dans certains cas. Au stade III, le méthotrexate est souvent donné en parallèle avec d'autres agents antitumoraux. Le traitement à toutes les étapes consiste habituellement en plusieurs doses de traitement entrecoupées de sept à dix jours de repos.

Les lymphosarcomes au stade III peuvent répondre à un traitement combiné de méthotrexate administré en doses de 0,625 à 2,5 mg/kg par jour.

Le traitement de choix pour un lymphome localisé agressif sur le plan histologique est une chimiothérapie combinée avec ou sans radiothérapie localisée. Voici des régimes souvent utilisés pour un lymphome non hodgkinien intermédiaire ou à stade élevé, qui comprend le méthotrexate : les protocoles ProMACE/MOPP, ProMACE-CytaBOM et Magrath. À titre d'exemple, le régime ProMACE-CytaBOM est illustré dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 – régime ProMACE-CytaBOM**

ProMACE-CytaBOM	Jour 1	Jour 8	Jour 14	Jours 15 - 21
Cyclophosphamide 650 mg/m <sup>2</sup> IV	x			Aucun traitement
Doxorubicine 25 mg/m <sup>2</sup> IV	x			
Étoposide 120 mg/m <sup>2</sup> IV	x			
Cytarabine 300 mg/m <sup>2</sup> IV		x		
Bléomycine 5 mg/m <sup>2</sup> IV		x		
Vincristine 1,4 mg/m <sup>2</sup> IV		x		

Méthotrexate 120 mg/m <sup>2</sup> IV	x avec sauvetage à la leucovorine
Prednisone 60 mg/m <sup>2</sup> PO	x-----x
Co-trimoxazole 2 PO deux fois par jour pendant six cycles de thérapie	

Dans les cas de lymphome non hodgkinien qui survient pendant la petite enfance, le méthotrexate est efficace en combinaison avec des régimes de chimiothérapie.

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

Le traitement au moyen du méthotrexate semble induire une réponse clinique dans jusqu'à 50 % des patients traités, mais la chimiothérapie n'est pas curative. Les niveaux posologiques et l'ajustement du régime posologique en réduisant ou en mettant fin à la prise du médicament sont déterminés en fonction de la réponse du patient et de la surveillance hématologique. Le méthotrexate a aussi été administré par voie intramusculaire à des doses de 50 mg une fois par semaine ou de 25 mg deux fois par semaine.

### **Leucémie**

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants et les jeunes adolescents est la maladie qui répond le plus à la chimiothérapie moderne. Chez les jeunes adultes et les patients plus âgés, la rémission clinique est plus difficile à obtenir, et les rechutes précoces sont plus fréquentes.

Le méthotrexate seul ou combiné à des stéroïdes a d'abord été utilisé pour les traitements d'induction de la rémission de la LLA. Plus récemment, un traitement aux corticostéroïdes combiné à d'autres médicaments anti-leucémiques ou en combinaisons cycliques avec le méthotrexate semble induire des rémissions rapides et efficaces. Quand il est traité à des fins d'induction, le méthotrexate, en doses de 3,3 mg/m<sup>2</sup> et en combinaison avec 60 mg/m<sup>2</sup> de prednisone, administré tous les jours, a induit une rémission de 50 % des patients traités, habituellement dans une période de quatre à six semaines. Le méthotrexate en combinaison à d'autres agents semble être le médicament de choix pour assurer la continuité des rémissions induites par des médicaments. Une fois la rémission atteinte et une fois que les soins à l'appui ont entraîné une amélioration clinique générale, on procède au traitement d'entretien comme ceci : le méthotrexate est administré deux fois par semaine par voie intramusculaire, ce qui représente une dose hebdomadaire totale de 30 mg/m<sup>2</sup>. Il a aussi été administré en doses de 2,5 mg/kg par voie intraveineuse tous les 14 jours. S'il y a rechute, il est possible d'induire la rémission de nouveau en reprenant le régime d'induction d'origine.

Divers régimes de chimiothérapie combinée ont servi à la fois de traitement d'induction et d'entretien pour la LLA.

### **Leucémie méningée**

Dans le traitement ou la prophylaxie d'une leucémie méningée, le méthotrexate doit être administré par voie intrathécale.

Pour l'administration par voie intrathécale, le méthotrexate, sans agent de conservation, est dilué à une concentration de 1 mg/mL dans un milieu approprié stérile, sans agent de conservation tel

que du chlorure de sodium à 0,9% pour injection, USP.

Le volume de liquide céphalo-rachidien est fonction de l'âge et non pas sur la zone de surface du corps. Le CSF est à 40 % du volume des adultes à la naissance et atteint le volume des adultes dans plusieurs années.

L'administration de méthotrexate par voie intrathécale à une dose de 12 mg/m<sup>2</sup> (maximum de 15 mg) a été rapportée donner suite à de faibles concentrations de méthotrexate dans le LCR et une réduction de l'efficacité chez les enfants ainsi qu'à des concentrations élevées et une neurotoxicité chez les adultes.

Le schéma posologique suivant est basé sur l'âge au lieu de la surface du corps :

Age (en années)	Dose (mg)
<1	6
1	8
2	10
3 ou plus	12

Dans une étude chez des patients de moins de 40 ans, ce schéma posologique a semblé entraîner des concentrations plus constantes de méthotrexate dans le LCR et moins de neurotoxicité. Une autre étude chez des enfants atteints de leucémie lymphoïde aiguë a comparé ce régime à une dose de 12 mg/m<sup>2</sup> (maximum de 15 mg); une réduction significative du taux de rechute du SNC a été observée dans le groupe dont la dose a été fondée sur l'âge.

Parce que le volume et le renouvellement du LCR peuvent diminuer avec l'âge, une réduction de la dose peut être indiquée chez les patients âgés.

Pour le traitement de la leucémie méningée, on peut administrer du méthotrexate par voie intrathécale à intervalles de 2 à 5 jours. Cependant, l'administration à intervalles de moins de 1 semaine peut entraîner une augmentation de la toxicité subaiguë. Le méthotrexate est administré jusqu'à ce que le nombre de cellules du liquide céphalo-rachidien revienne à la normale. A ce stade, une dose supplémentaire est conseillée. Pour la prophylaxie contre la leucémie méningée, la posologie est la même que pour le traitement à l'exception des intervalles d'administration. A ce sujet, on conseille au médecin de consulter la littérature médicale.

Toute injection intrathécale peut provoquer des effets secondaires indésirables qui sont généralement d'ordre neurologique. De fortes doses peuvent provoquer des convulsions. Le méthotrexate administré par voie intrathécale apparaît nettement dans la circulation systémique et peut entraîner une toxicité systémique du méthotrexate. Par conséquent, le traitement anti-leucémique systémique avec le médicament doit être ajusté de manière appropriée, réduit ou interrompu. Une participation leucémique focale du système nerveux central peut ne pas répondre à la chimiothérapie intrathécale et est mieux traité par la radiothérapie.

## Carcinose leptoméningée

L'administration intrathécale de méthotrexate, en monothérapie ou en traitements d'association, est le traitement le plus courant pour traiter la leptoméningite carcinomateuse.

Le traitement optimal est administré au moyen d'un réservoir Ommaya et est généralement initié par le méthotrexate (10 mg/m<sup>2</sup>) administré deux fois par semaine jusqu'à ce que la cytologie du liquide céphalo-rachidien devienne négative. Le schéma de traitement est progressivement réduit, d'abord à une série de traitements hebdomadaire, et éventuellement, à une seule administration tous les deux mois.

## Ostéosarcome

Un régime de chimiothérapie adjuvante efficace exige l'administration de plusieurs agents chimiothérapeutiques cytotoxiques. En plus de la dose élevée de méthotrexate avec sauvetage à la leucovorine calcique, ces agents peuvent inclure la doxorubicine, le cisplatine, et l'association bléomycine-cyclophosphamide-dactinomycine (BCD) dans les doses et selon le calendrier indiqués dans le tableau ci-dessous. La dose de départ pour les fortes doses de méthotrexate est de 12 g/m<sup>2</sup>. Si cette dose n'est pas suffisante pour produire une concentration micromolaire sérique maximale de méthotrexate de 1000 (10<sup>-3</sup> mol/L) à la fin de la perfusion de méthotrexate, la dose peut être augmentée à 15 g/m<sup>2</sup> pour les traitements ultérieurs. Si le patient vomit ou est incapable de tolérer un traitement oral, la leucovorine est administrée par voie IV ou IM à la même dose et selon le même calendrier.

Médicament*	Dose*	Semaine de traitement après la chirurgie
Méthotrexate	12 g/m <sup>2</sup> IV en perfusion d'une durée de 4 heures (dose de départ)	4,5,6,7,11,12,15,16,29,30,44,45
Leucovorine	15 mg par voie orale à toutes les six heures pendant 10 doses à compter de 24 heures après le début de la perfusion de méthotrexate	
Doxorubicine** en monothérapie	30 mg/m <sup>2</sup> /jour IV x 3 jours	8,17
Doxorubicine**	50 mg/m <sup>2</sup> IV	20,23,33,36
Cisplatine**	100 mg/m <sup>2</sup> IV	20,23,33,36
Bléomycine**	15 unités/m <sup>2</sup> IV x 2 jours	2,13,26,39,42
Cyclophosphamide**	600 mg/m <sup>2</sup> IV x 2 jours	2,13,26,39,42
Dactinomycine**	0,6 mg/m <sup>2</sup> IV x 2 jours	2,13,26,39,42

\* Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J of Med* 1986; 314(No.25):1600-1606.

\*\* Consulter les dépliants des médicaments respectifs pour les renseignements complets en matière de posologie. Des modifications de la dose pourraient être nécessaires en raison de toxicité d'origine médicamenteuse.

Lorsque ces doses plus élevées de méthotrexate doivent être administrées, les consignes de sécurité suivantes doivent être observées à la lettre.

### *DIRECTIVES POUR LE TRAITEMENT PAR LE MÉTHOTREXATE AVEC SAUVETAGE À LA LEUCOVORINE*

1. L'administration de méthotrexate doit être retardée jusqu'au rétablissement si :

- Le nombre de globules blancs est inférieur à 1500/microlitre
  - Le nombre de neutrophiles est inférieur à 200/microlitre
  - Le nombre de plaquettes est inférieur à 75 000/microlitre
  - Le niveau de la bilirubine sérique est supérieur à 1,2 mg/dL
  - Le niveau de SGPT est supérieur à 450 U
  - Une mucosite est présente, jusqu'à ce qu'il y ait évidence de guérison
  - Un épanchement pleural persistant est présent; ce doit être vidangé sec avant la perfusion.
2. Une fonction rénale adéquate doit être documentée.
    - a) La créatinine sérique doit être normale et la clairance de la créatinine doit être supérieure à 60 ml/min, avant le début du traitement.
    - b) La créatinine sérique doit être mesurée avant chaque série de traitements ultérieurs. Si la créatinine sérique a augmenté de 50 % ou plus par rapport à une valeur antérieure, la clairance de la créatinine doit être mesurée et documentée être supérieure à 60 ml/min (même si le taux de créatinine sérique demeure à l'intérieur des valeurs normales).
  3. Les patients doivent être bien hydratés, et doivent être traités avec du bicarbonate de sodium pour l'alcalinisation urinaire.
    - a) Administrer 1000 mL/m<sup>2</sup> de solution intraveineuse sur 6 heures avant l'initiation de la perfusion de Methotrexate Injection, USP. Poursuivre l'hydratation à raison de 125 mL/m<sup>2</sup>/h (3 litres/m<sup>2</sup>/jour) pendant la perfusion de Methotrexate Injection, USP, et pendant 2 jours une fois la perfusion terminée.
    - b) Alcaliniser l'urine pour maintenir un pH supérieur à 7,0 au cours de la perfusion de Methotrexate Injection, USP et du traitement par la leucovorine calcique. Pour ce faire, on peut administrer du bicarbonate de sodium par voie orale ou l'incorporer dans une solution intraveineuse séparée.
  4. Répéter le dosage de la créatinine et du méthotrexate sériques 24 heures après le début de la perfusion de Methotrexate Injection, USP et au moins une fois par jour jusqu'à ce que le niveau de méthotrexate soit inférieur à 5x10<sup>-8</sup> mol/L (concentration micromolaire de 0,05).
  5. Le tableau ci-dessous fournit des lignes directrices pour le dosage de la leucovorine calcique selon les niveaux sériques de méthotrexate (voir le tableau ci-dessous).

Les patients qui présentent une élimination précoce retardée du méthotrexate sont susceptibles de développer une insuffisance rénale oligurique non réversible. En plus du traitement approprié par la leucovorine, ces patients nécessitent la poursuite de l'hydratation et de l'alcalinisation urinaire, et une surveillance étroite de l'état hydrique et électrolytique, jusqu'à ce que la concentration sérique de méthotrexate ait chuté sous les 0,05 micromoles et que l'insuffisance rénale soit résolue. Si nécessaire, l'hémodialyse aiguë intermittente avec un dialyseur à débit élevé peut également être bénéfique chez ces patients.

6. Certains patients présenteront des anomalies d'élimination du méthotrexate, ou des anomalies de la fonction rénale après l'administration de méthotrexate, qui sont importants,

mais moins graves que les anomalies décrites dans le tableau ci-dessous. Ces anomalies peuvent être associés ou non à une toxicité clinique significative. Si une toxicité clinique significative est observée, le sauvetage par la leucovorine devrait être prolongé de 24 heures supplémentaires (total de 14 doses de plus sur 84 heures) au cours des traitements ultérieurs. La possibilité que le patient prenne d'autres médicaments qui interagissent avec le Methotrexate Injection, USP (par exemple, les médicaments qui peuvent interférer avec la liaison du méthotrexate à l'albumine sérique, ou l'élimination du méthotrexate) doit toujours être prise en considération lorsque des anomalies de laboratoire ou des signes cliniques toxiques sont observés.

**SCHÉMAS DE SAUVETAGE PAR LA LEUCOVORINE APRÈS UN TRAITEMENT AVEC DOSES PLUS ÉLEVÉES DE MÉTHOTREXATE**

<b>Contexte clinique</b>	<b>Observations en laboratoire</b>	<b>Posologie de leucovorine et durée du traitement</b>
Élimination normale du méthotrexate	La concentration sérique de méthotrexate se situe à environ 10 micromoles 24 heures après l'administration, à 1 micromole à 48 heures, et à moins de 0,2 micromole après 72 heures.	15 mg PO, IM ou IV à toutes les 6 heures pour 60 heures (10 doses à partir de 24 heures après le début de la perfusion de méthotrexate)
Élimination tardive du méthotrexate retardée	La concentration sérique de méthotrexate demeure au-dessus de 0,2 micromole à 72 heures, et à plus de 0,05 micromoles 96 heures après l'administration.	Poursuivre avec 15 mg PO, IM ou IV à toutes les six heures jusqu'à ce que la concentration de méthotrexate soit inférieure à 0,05 micromoles.
Élimination précoce du méthotrexate retardée et/ou évidence de lésions rénales aiguës.	La concentration sérique de méthotrexate se situe à 50 micromoles ou plus à 24 heures, ou à 5 micromoles ou plus à 48 heures après l'administration, OU; une augmentation de 100 % ou plus du taux de créatinine sérique 24 heures après l'administration du méthotrexate (par exemple, une augmentation de 0,5 mg/dL à un taux de 1 mg/dL ou plus).	150 mg IV à toutes les trois heures, jusqu'à ce que la concentration de méthotrexate est inférieure à 1 micromole; ensuite 15 mg IV à toutes les trois heures, jusqu'à ce que la concentration de méthotrexate soit inférieure à 0,05 micromoles.

Schémas posologiques de départ recommandés

- Schéma posologique hebdomadaire, ponctuel, intramusculaire ou intraveineuse : 10 à 25 mg par semaine jusqu'à ce que l'on obtienne une réponse adéquate.

Les doses administrées dans chaque schéma peuvent être graduellement ajustées pour obtenir une réponse clinique optimale; d'ordinaire, il ne faut pas dépasser 25 mg par semaine.

Une fois la réponse clinique optimale obtenue, on doit réduire le schéma posologique de manière à administrer la plus faible dose efficace et à allonger l'intervalle le plus possible.

### **Arthrite rhumatoïde**

Schémas posologiques de départ recommandés :

La posologie peut être ajustée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse Clinique optimale, sans dépasser toutefois une dose hebdomadaire totale de 20 mg.

La réponse thérapeutique commence habituellement dans les trois à six semaines, et le patient peut continuer à faire des progrès pendant 12 autres semaines ou plus. Une fois que la réponse thérapeutique souhaitée a été obtenue, on doit réduire graduellement la dose de manière à administrer la plus faible dose d'entretien qui soit efficace. La durée optimale du traitement est inconnue; des données restreintes provenant d'études de longue durée révèlent que l'amélioration clinique initiale s'est maintenue pendant au moins 2 ans au fil du traitement.

### **Populations particulières**

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

**Tableau 5 : Ajustement posologique pour les insuffisants rénaux**

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

**Enfants (< 18 ans) :** On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du méthotrexate chez l'enfant, sauf pour la chimiothérapie antinéoplasique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Étant donné que chez cette population les fonctions

hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité. Le **tableau 5** présente les doses réduites recommandées en cas d'insuffisance rénale chez les patients cancéreux.

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

#### **Dilution :**

Le méthotrexate injectable peut être dilué avec toute solution pour perfusion IV citée ci-dessous dans une concentration de 0,4 mg/mL à 2 mg/mL. Les solutions diluées doivent être utilisées dans les 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante. Toute partie inutilisée de la solution doit être jetée après ce délai, afin d'éviter un risque de contamination microbienne.

#### **Solutions :**

Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %

Dextrose pour injection à 5 %

Chlorure de sodium pour injection à 0,18 % et dextrose pour injection à 4 %

Solution de Ringer

Étant donné que le méthotrexate est peu soluble dans un milieu acide, l'utilisation d'une solution de chlorure de potassium ou l'administration par la même tubulure n'est pas conseillé.

Si un diluant sans agent de conservation est utilisé, la solution doit être utilisée immédiatement en raison de la possibilité d'une croissance microbienne. Il est conseillé de protéger les solutions diluées de la lumière.

En raison du nombre de marques disponibles, les données de stabilité du méthotrexate dans les seringues et les sacs en plastique ne sont pas disponibles.

Le méthotrexate injectable ne contient pas d'agent de conservation et est à usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée en raison de la possibilité d'une contamination microbienne.

#### **Incompatibilités :**

Il ne faut pas mélanger d'autres médicaments au méthotrexate dans le même flacon à perfusion.

On ne doit pas mélanger le méthotrexate avec d'autres médicaments dans le même flacon de perfusion. Il a été signalé que le méthotrexate était incompatible avec la cytarabine, le fluorouracile et le phosphate sodique de prednisolone; son incompatibilité avec le fluorouracile a cependant été remise en question, et des études ultérieures répertoriées dans la littérature révèlent que le méthotrexate et la cytarabine sont physiquement et

chimiquement stables sous forme de solution intraveineuse à diverses concentrations et avec différents excipients. Un mélange de méthotrexate, de cytarabine et de succinate sodique d'hydrocortisone, dans divers liquides de perfusion, a été trouvé visuellement compatible pendant au moins huit heures à 25 °C, bien qu'on ait gardé des mélanges pendant plusieurs jours sans que des précipités se forment. De façon générale, il faut s'assurer de la compatibilité de tout autre médicament mélangé avec Methotrexate Injection, USP avant d'administration de la solution au patient.

Il faut éviter le contact avec des solutions acides, étant donné que le méthotrexate est plus ou moins soluble dans un milieu acide et qu'une précipitation est possible. Consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, où se trouvent les incompatibilités cliniques.

## **SURDOSAGE**

Le surdosage de méthotrexate survient généralement en cas d'administration par voie orale ou intrathécale, bien que des cas de surdosage aient aussi été signalés lors de l'administration par voies intraveineuse et intramusculaire.

Il faut interrompre ou réduire la dose du médicament dès les premiers signes d'ulcération ou d'hémorragie, ou en cas de diarrhée ou de dépression marquée du système hématopoïétique. La leucovorine est indiquée pour diminuer la toxicité et pour neutraliser les effets d'une surdose de méthotrexate. L'administration de la leucovorine doit commencer le plus tôt possible. Plus le délai entre l'administration du méthotrexate et le début de l'administration de la leucovorine s'allonge, moins la leucovorine en neutralise efficacement les effets toxiques. La surveillance des concentrations sériques de méthotrexate est essentielle pour déterminer la dose optimale de leucovorine et la durée idéale du traitement.

En cas d'important surdosage, une hydratation et une alcalinisation de l'urine seront nécessaires pour prévenir la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. En général, ni l'hémodialyse standard ni la dialyse péritonéale ne se sont révélées efficaces pour accélérer l'élimination du méthotrexate. Cependant, on a rapporté que la clairance du méthotrexate se fait efficacement au moyen d'une hémodialyse aiguë et intermittente à l'aide d'un appareil à débit élevé.

Il y a des cas publiés de traitement à la carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse pour accélérer la clairance du méthotrexate dans des cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), l'enzyme qui réduit l'acide folique

en acide tétrahydrofolique. Le tétrahydrofolate doit être régénéré via la réaction catalysée par la DHFR pour pouvoir conserver la concentration intracellulaire de dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate pour la biosynthèse des nucléotides thymidyliques et puriques. L'inhibition de la DHFR par des antagonistes de l'acide folique (méthotrexate) entraîne une carence dans les réserves cellulaires d'acide thymidylique et de purines, et donc une diminution de la synthèse des acides nucléiques. Par conséquent, le méthotrexate interfère avec la synthèse de l'ADN et la réplication et la réparation cellulaires.

Le méthotrexate est à son état le plus actif contre des cellules qui se multiplient rapidement, parce que ses effets cytotoxiques se produisent principalement dans la phase S du cycle cellulaire. Étant donné que la prolifération cellulaire dans des tissus malins est plus importante que dans des tissus sains, le méthotrexate peut entraver la croissance tumorale sans causer de dommages irréversibles aux tissus sains. Par conséquent, des tissus qui prolifèrent activement, comme des cellules cancéreuses, des cellules de la moelle osseuse, des cellules fœtales, des cellules de la bouche et de la muqueuse intestinale, et des cellules de la vessie sont davantage sensibles aux effets inhibiteurs de la DHFR du méthotrexate.

La cytotoxicité du méthotrexate est le produit de trois importantes actions : l'inhibition de la DHFR, l'inhibition de la synthèse des thymidines et l'altération du transport de molécules d'acide folique réduites. L'affinité de la DHFR au méthotrexate est grandement supérieure à son affinité pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique; par conséquent, de grandes doses d'acide folique administrées simultanément n'inverseront pas les effets du méthotrexate. Cependant, la leucovorine calcique, un dérivé de l'acide tétrahydrofolique, peut bloquer les effets du méthotrexate si elle est administrée peu de temps après l'agent antinéoplasique. Le méthotrexate administré en doses élevées, suivi d'un sauvetage à la leucovorine, fait partie du traitement offert aux patients atteints d'un ostéosarcome non métastatique.

Au départ, la justification pour l'administration de doses élevées de méthotrexate reposait sur le concept du sauvetage sélectif de tissus normaux par la leucovorine calcique. Des données plus récentes donnent à penser que le méthotrexate à dose élevée peut aussi surmonter la résistance au méthotrexate causée par un transport actif bloqué, une affinité diminuée de l'acide dihydrofolique réductase pour le méthotrexate, des niveaux élevés d'acide dihydrofolique réductase attribuables à l'amplification génétique ou une diminution de la polyglutamination du méthotrexate. Le mécanisme d'action réel est encore inconnu.

Le méthotrexate a des propriétés immunosuppressives. Ces propriétés pourraient être le produit d'une inhibition de la multiplication des lymphocytes. Le mécanisme d'action de la gestion de l'arthrite rhumatoïde est encore inconnu; cependant, certaines suggestions de mécanismes citent des effets d'immunosuppression et/ou anti-inflammatoires.

Dans le cas du psoriasis, le rythme de production de cellules épithéliales dans la peau augmente considérablement par rapport à la peau normale. La différence dans le rythme de prolifération constitue la base de l'utilisation du méthotrexate pour contrôler le processus psoriasique.

## **Pharmacocinétique**

**Absorption :**

Le méthotrexate est habituellement complètement absorbé à la suite de l'administration parentérale, et après une injection intramusculaire, les pics de concentration sérique se produisent en 30 à 60 minutes.

**Distribution :**

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus de l'organisme, et les concentrations les plus élevées sont observées dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. Le méthotrexate sérique se lie aux protéines à environ 50 %. Après une administration intraveineuse, le volume initial de la distribution se chiffre à environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel), et le volume constant distribué est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate ne pénètre pas la barrière hématoencéphalique s'il est administré en quantités thérapeutiques par voie parentérale.

**Métabolisme :**

À faible dose, le méthotrexate ne semble pas subir un métabolisme significatif; après un traitement à doses élevées, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et est transformé en polyglutamates qui peuvent être reconvertis en méthotrexate grâce à des enzymes hydrolases.

Après l'absorption, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire pour se transformer en polyglutamates, qui peuvent être reconvertis en méthotrexate par des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la synthèse de la dihydrofolate réductase et des thymidines. De petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant des périodes prolongées. La rétention et la durée d'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Aux doses couramment prescrites, une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de trois à cinq fois inférieure à celle du composé d'origine.

**Élimination :**

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

La demi-vie terminale signalée pour le méthotrexate se chiffre à environ trois à dix heures pour

les patients qui reçoivent un traitement pour le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde ou un traitement antinéoplasique à faible dose (inférieur à 30 mg/m<sup>2</sup>). Pour les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est établie à 8 à 15 heures.

Le rythme de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue habituellement à mesure que la dose augmente.

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

**Femmes qui allaitent :** Du méthotrexate a été détecté dans le lait maternel humain; il est donc contre-indiqué pendant l'allaitement. Le ratio de concentration de lait maternel dans le plasma le plus élevé jamais enregistré est de 0,08 : 1.

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

**Personnes âgées :** La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les personnes âgées. Étant donné que chez cette population les fonctions hépatique et rénale ainsi que les réserves de folates sont diminuées, des doses relativement faibles du médicament (en particulier dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis) doivent être envisagées, et on doit assurer une surveillance étroite de ces patients afin de déceler tôt tout signe de toxicité.

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

**Insuffisance hépatique :** L'excrétion hépatique du méthotrexate est faible. Toutefois, les cellules hépatiques semblent retenir une certaine quantité de médicament pendant longtemps, même après l'administration d'une seule dose thérapeutique. Des précautions spéciales sont à prendre en présence de lésions hépatiques ou d'insuffisance hépatique préexistantes.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Conserver les fioles de méthotrexate injectable à une température située entre 15 et 25°C, à l'abri de la lumière.

Les produits sans agent de conservation non utilisés doivent être jetés en raison du risque de contamination microbienne.

Il est recommandé de laisser la fiole dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation. La fiole de Methotrexate Injection, USP doit être inspectée pour les dommages et les signes visibles de fuites. Si on observe effectivement des signes de rupture ou de fuite de la fiole, ne pas utiliser. Incinérer le paquet sans l'ouvrir.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **Généralités :**

Toute personne qui est entrée en contact avec des médicaments contre le cancer ou qui travaille dans des endroits où l'on se sert de ces médicaments peut être exposée à ces agents dans l'air ou par un contact direct avec des objets contaminés.

### **Manipulation et élimination sécuritaires :**

Le méthotrexate est un puissant antinéoplasique. De bonnes pratiques médicales réduiront au minimum l'exposition des personnes qui manipulent fréquemment ce médicament. Les voici :

### **Manipulation :**

1. Le méthotrexate n'est pas un agent vésicant et ne montre pas de signes de toxicité aiguë à la suite d'un contact topique avec la peau ou les muqueuses. Cependant, toutes les personnes qui manipulent des médicaments cytotoxiques doivent éviter le contact avec la peau et l'inhalation de particules contenues dans l'air.
2. La préparation de solutions antinéoplasiques doit être faite dans une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique – classe II).
3. Le personnel qui prépare des solutions de méthotrexate doit porter des gants en PVC, des lunettes de protection et des vêtements protecteurs, comme une sarrau et un masque jetables.
4. Les employés qui participent régulièrement à la préparation et au maniement d'antineoplasiques doivent passer des examens sanguins semestriels.

### **Élimination :**

1. Évitez le contact avec la peau et l'inhalation de particules contenues dans l'air en utilisant des gants en PVC et des sarraus et des masques jetables.
2. Toute aiguille, seringue, fiole et autre article qui doit être jeté et qui est entré en contact avec le méthotrexate doit être séparé dans des sacs en plastique, scellés et étiquetés en tant que déchet dangereux. Incinérer à 1000°C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont scellés hermétiquement.
3. S'il est impossible d'incinérer, rincez toutes les aiguilles, seringues, tubes et autres articles qui doivent être éliminés et qui sont entrés en contact avec la solution de méthotrexate avec de l'eau et débarrassez-vous en dans les égouts avec l'eau courante.

Rincez les fioles avec une quantité appropriée d'eau, à l'aide d'une seringue hypodermique. Retirez la solution et jetez le contenu dans les égouts avec l'eau courante. Jetez l'équipement et

les fioles rincés de manière sécuritaire.

**Nettoyage :**

L'équipement non jetable qui est entré en contact avec le Methotrexate Injection, USP doit être rincé sous l'eau et être lavé à fond avec de l'eau et du savon.

**Déversement et contamination :**

Portez des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Placez la matière déversée dans un contenant approprié (p. ex., une boîte en carton pour le verre brisé) et ensuite dans un sac en polyéthylène; absorbez le résidu avec des tampons de gaze ou des serviettes; lavez l'endroit avec de l'eau et absorbez de nouveau l'eau avec de la gaze ou des serviettes, et placez-les dans un sac; scellez le sac, placez-le dans un autre sac et indiquez que le sac contient des déchets dangereux. Disposez des déchets par incinération ou toute autre méthode approuvée pour les matières dangereuses. Le personnel chargé du nettoyage doit laver l'endroit avec de l'eau et du savon.

**FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

- (1) Le **Methotrexate Injection, USP** est présenté en fioles dans une boîte contenant 50 mg et 1000 mg de méthotrexate (sous forme de sel sodique) comme suit :

25 mg/mL de méthotrexate	50 mg/ 2 mL* (sans agent de conservation)
25 mg/mL de méthotrexate	1000 mg/ 40 mL * (sans agent de conservation)

\* fioles à usage unique

Fioles de 2 mL avec sceau amovible en aluminium brun  
Fioles de 40 mL avec sceau amovible en aluminium doré

Les fioles sont présentées dans des boites.

**Composition :** Le méthotrexate injectable est une solution stérile, isotonique contenant :

25 mg/mL de méthotrexate avec 4.9 mg/mL de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique sont ajoutés pour ajuster le pH. Le méthotrexate injectable ne comprend aucun agent de conservation et est à usage unique.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

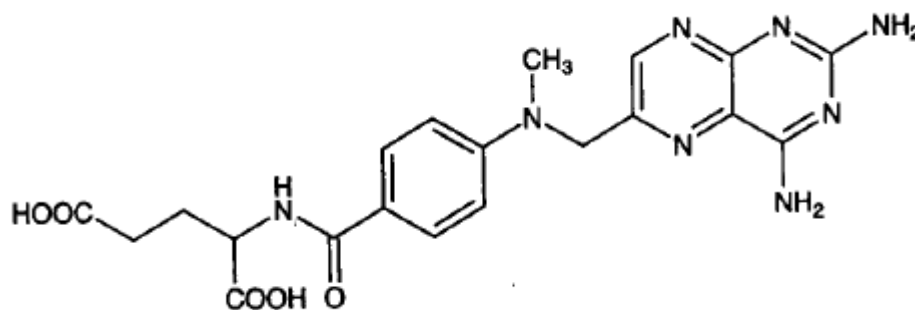
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

<b>Nom propre :</b>	Méthotrexate
<b>Nom chimique :</b>	acide (2 <i>S</i> )-2-[(4-[(2,4-diamino-7,8-dihydroptéridin-6-yl)méthyl](méthyl)amino]phényl)formamido]pentanedioïque

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

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

**Apparence physique :** Une poudre cristalline dont la couleur varie de jaune à brun-orangé. Ne contient pas plus de 12 % d'eau. Le méthotrexate est un mélange d'acide 4-amino-10-méthylfolique et de composés étroitement apparentés et est équivalente à pas moins de 94,0% de C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> calculé sur la substance anhydre. La solution parentérale est préparée avec le sel de sodium, mais l'activité est toujours exprimée sur la base de l'acide.

**Solubilité :** Pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'éthanol et l'alcool; aisément soluble dans les acides dilués, les solutions alcalines et les carbonates.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique humaine

#### Absorption

Le méthotrexate est généralement complètement absorbé à partir d'une injection par voie parentérale. Après une injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales (pic) sont atteintes en 30 à 60 minutes.

#### Distribution

Après une administration intraveineuse, le volume de distribution initial se chiffre à environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel), et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate entre en compétition avec des molécules d'acide folique réduites pour effectuer le transport actif à travers les membranes cellulaires au moyen d'un seul processus de transport actif modulé par le transporteur. À des concentrations sériques micromolaires de plus de 100, la diffusion passive devient une principale voie qui peut permettre d'obtenir des concentrations intracellulaires efficaces. Le méthotrexate sérique se lie aux protéines à environ 50 %. Des études de laboratoire montrent qu'il pourrait être déplacé de l'albumine plasmatique par divers composés, dont les sulfonamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate ne pénètre pas la barrière hématoencéphalique s'il est administré en quantités thérapeutiques par voie parentérale. Des concentrations élevées du médicament dans le LCR (liquide céphalorachidien) peuvent être obtenues au moyen d'une administration intrathécale.

Chez les chiens, les concentrations dans le liquide synovial après administration orale étaient supérieures dans des articulations enflammées que dans celles qui ne l'étaient pas. Bien que les salicylates n'aient pas interféré avec cette pénétration, un traitement antérieur par la prednisone a réduit la pénétration dans des articulations enflammées au niveau des articulations normales.

#### Métabolisme

Après l'absorption, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire pour se transformer en polyglutamates, qui peuvent être reconvertis en méthotrexate par des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la synthèse de la dihydrofolate réductase et des thymidines. De petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pendant des périodes prolongées. La rétention et la durée d'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Aux doses couramment prescrites, une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Une accumulation de ce métabolite peut devenir importante aux doses utilisées pour traiter le sarcome ostéogénique. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de trois à cinq fois inférieure à celle du composé d'origine.

#### Demi-vie

La demi-vie terminale signalée pour le méthotrexate se chiffre à environ trois à dix heures pour les patients qui reçoivent un traitement pour le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde ou un

traitement antinéoplasique à faible dose (moins de 30 mg/m<sup>2</sup>). Pour les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est établie à huit à quinze heures.

### **Élimination**

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination, et elle dépend de la dose et de la voie d'administration. Avec l'administration IV, de 80 % à 90 % de la dose administrée est excrétée telle quelle dans l'urine dans les 24 heures. Une petite partie est excrétée dans la bile, ce qui représente 10 % ou moins de la dose administrée. On a également proposé la thèse de la recirculation entérohépatique du méthotrexate.

L'excrétion rénale se fait au moyen de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire active. L'élimination non-linéaire attribuable à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients atteints de psoriasis à des doses entre 7,5 et 30 mg. Une fonction rénale réduite ainsi que l'utilisation concurrente de médicaments comme des acides organiques faibles qui subissent aussi une sécrétion tubulaire peuvent considérablement augmenter les concentrations sériques de méthotrexate. Une excellente corrélation a été établie entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

Le rythme de la clairance du méthotrexate varie grandement et diminue habituellement à mesure que la dose augmente. Une clairance retardée du médicament a été désignée en tant que l'un des facteurs principaux de toxicité du méthotrexate. On a avancé que la toxicité du méthotrexate pour les tissus normaux dépend davantage de la durée de l'exposition au médicament que du pic atteint. Quand un patient élimine le médicament tardivement en raison d'une fonction rénale compromise, d'une effusion dans le troisième espace ou d'autres causes, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent demeurer élevées pendant des périodes prolongées.

Le potentiel de toxicité rattaché à des régimes à dose élevée ou à une excrétion retardée est réduit par l'administration de leucovorine calcique pendant la dernière phase de l'élimination du méthotrexate du plasma. La surveillance pharmacocinétique de la concentration sérique de méthotrexate pourrait aider à identifier les patients qui sont à risque élevé de toxicité liée au méthotrexate et à ajuster correctement la dose de leucovorine calcique.

### **TOXICOLOGIE**

Chez la souris, les signes de toxicité aiguë (DL50) apparaissent à une dose du méthotrexate allant de 65 à 70 mg/kg lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse. La dose de 50 mg/kg s'est révélée mortelle chez le chien. Après une seule dose, les principales cibles du méthotrexate étaient le système hématolymphopoiétique et le tube digestif.

Chez le rat, les signes de toxicité aiguë (DL50) apparaissent à une dose de 180 mg/kg, lorsque le méthotrexate est administré par voie orale et de 58 mg/kg, lorsqu'il est administré par voie souscutanée. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate a augmenté avec l'âge. On a étudié les effets toxiques après l'administration répétée de méthotrexate chez la souris et le rat. Les

principales cibles du méthotrexate chez ces espèces animales ont été le système hématolymphopoïétique, le tube digestif, les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. Chez la souris, la tolérance au méthotrexate administré de façon prolongée a augmenté avec l'âge.

Dans une étude de 22 mois sur la carcinogénicité chez des rats qui ont reçu du méthotrexate à des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/kg/jour, cinq jours par semaine à toutes les deux semaines, un effet peu marqué ou aucun effet n'a été observé. On en est venu à la conclusion que le méthotrexate semble être remarquablement libre d'effets toxiques, quand des doses autrement létales sont administrées au moyen d'un calendrier posologique intermittent qui prévoit une période de repos de neuf jours. Par exemple, des doses orales quotidiennes de 0,4 mg/kg sont des doses létales à la fois chez les chiens et les rats si elles sont administrées pendant jusqu'à deux semaines; des doses de 0,5 mg/kg et de 0,4 mg/kg respectivement administrées cinq fois par semaine toutes les deux semaines pendant trois mois aux chiens et dix mois aux rats, se sont révélées libres de toxicité.

Le méthotrexate est souvent utilisé en clinique en doses presque toxiques qui peuvent causer une grave dépression de tous les éléments cellulaires sanguins. Une supervision constante est recommandée, et des signes d'ulcération et de saignements gastro-intestinaux, dont des saignements buccaux, une suppression de la moelle osseuse, principalement des types de globules blancs, et l'alopécie sont des indicateurs de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

La toxicité du méthotrexate pour la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal ne dépend pas vraiment de la dose, mais bien de la durée de l'exposition de ces organes au médicament et à sa concentration extracellulaire (plasma). Pour ce qui est de la moelle osseuse et du système gastro-intestinal, le facteur temps critique a été défini à environ 42 heures, et la concentration plasmatique critique, à  $2 \times 10^{-8}$  M. Les deux facteurs doivent être dépassés pour avoir une toxicité aux organes.

Les doses de méthotrexate qui entraînent des concentrations plasmatiques de  $2 \times 10^{-8}$  M qui circulent pendant plus de 42 heures seront toxiques pour la moelle osseuse et l'épithélium gastro-intestinal. Cette toxicité peut se réduire au moyen de l'administration appropriée de leucovorine calcique.

Le méthotrexate peut être hépatotoxique, surtout à dose élevée et si le traitement est prolongé. Une atrophie du foie, une nécrose du foie, une cirrhose, des changements lipidiques et une fibrose périportale ont été signalés.

## RÉFÉRENCES

### **Chimiothérapie aux antinéoplasiques**

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

its Displacement by Various Drugs. Fed. Proc. 1965; 24:454.

13. Pitman SW and Frei E. Weekly Methotrexate-Calcium Leucovorin rescue: Effect of alkalinization on nephrotoxicity: Pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS Non Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat Repts. 1977; 61(4):695-701.
14. Rooney TW, Furst De. Comparison of toxicity in Methotrexate (MTX) treated rheumatoid arthritis (RA) patients also taking aspirin (ASA) or other NSAID. Abstract. Arthritis Rheum 29 Suppl 4:S76.
15. Aherne et al. Br Med J. 1978; 1: 1097-1099.
16. Freisheim JH, Matthews DA. Dihydrofolate Reductases. Folate Antagonists as Therapeutic Agents. Academic Press Inc. 1984; 1:70-73.
17. DeVita Jr. LVT, Hellman S, Rosenberg SA. Clinical features of low-grade T-cell lymphomas. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 4th. Ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia. pp. 1930-1935.
18. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, Pritchard J, Malpas JS, Baker AR, Kirkpatrick JA, Ayala AG, Shuster JJ, Abelson HT, Simone JV, Vietti TJ. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Eng J Med. 1986; 314(25):1600-1606.
19. Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ. Severe renal toxicity due to intermediate-dose Methotrexate. Department of Haematology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne.
20. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with Methotrexate. J Rheumatol (Canada). 1985; Suppl 12 12:15-20.
21. Chabner BA, Collins JM. Cancer chemotherapy principles and practice. Philadelphia: Lippincott, 1990; 449-464.
22. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during long-term Methotrexate treatment of 248 psoriatics.

### **Chimiothérapie et psoriasis**

23. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Use of Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1972; 105:363-365.
24. Roenigk HH Jr, Bergfeld WF, and Curits GH. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses. Arch Derm. 1969; 99:86-93.

25. Rees RB, Bennett JH, Maibach HI, and Arnold HL. Methotrexate for Psoriasis. Arch Derm. 1971; 103:33-38.
26. Roenigk HH Jr, Maibach HI, and Weinstein GD. Methotrexate Therapy for Psoriasis. Arch Derm. 1973; 108:35.
27. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. JAMA. 1973; 225:412.
28. McDonald CJ and Bertino JR. Parenteral Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1969; 100:655-668.
29. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. Dermatology Digest. 1973; 12:49-53.
30. Weinstein GD and Velasco J. Selective Action of Methotrexate on Psoriatic Epidermal Cells. J of Investigative Dermatology. 1972; 59:121-127.
31. Coe RO and Bull FE. Cirrhosis Associated with Methotrexate Treatment of Psoriasis. JAMA. 1968; 206:1515-1520.
32. Weinstein CD, et al. Cooperative Study. Psoriasis-Liver Methotrexate Interactions. Arch Derm. 1973; 108:36-42.
33. Pearce HP and Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: An early sign of Methotrexate toxicity. Am Acad Dermatol. 1996;35:835-838.

### **Interactions avec les AINS**

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

40. Gabrielli A, et al. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Letter, Br Med J. 1987; 294:776.
41. Maiche AI. Acute renal failure due to concomitant action of Methotrexate and Indomethacin. Letter, Lancet. 1986; 1390.
42. Mandel MA. The synergistic effect of salicylates on Methotrexate toxicity. Plastic and Reconstructive Surg. 1976; 733-737.
43. Singh RR, et al. Fatal interaction between Methotrexate and Naproxen. Letter, Lancet. 1986; 1390.
44. Thyss A, et al. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between Methotrexate and Ketoprofen. Lancet. 1986; 256-258.

#### **Interactions avec la radiothérapie**

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

#### **Hémodialyse**

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

#### **D'ordre générale**

47. Kremer JM, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis & Rheumatol. 1994; 37(3):316-328.
48. Goodman TA, et al. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1994; 20(2):513-28.
49. Tett SE, et al. Use of Methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. Drugs & Aging. 1996; 9(6):458-71.
50. Said S, et al. Systemic treatment: Methotrexate. Clinics in Dermatology. 1997; 15(5):781-97.
51. Evans WE, et al. Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring,

3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver WA, 1992.

52. Green JA, et al. Drug interactions with cytotoxic agents. *Cancer Topics*. 1990; 7(11):126-128.
53. Nierenberg W, et al. Toxic reaction to Methotrexate in a patient receiving penicillin and furosemide: a possible interaction. *Arch-Dermatol*. 1983; 119(6): 449-50.
54. Squire EN, et al. Unexpected adverse effects of Methotrexate (MTX) when used in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy-Asthma Immunol*. 1996; 76(1):106 (Abs).
55. Glynn Barnhart AM, et al. Effect of low-dose Methotrexate on the deposition of glucocorticoids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88(2):180-86.
56. Glynn Barnhatt AM, et al. Effect of Methotrexate on prednisolone and theophylline pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1990; 10(3):255.
57. Yokoo H, Nakazato Y, Harigaya Y, et.al. Massive myelinolytic leukoencephalopathy in a patient medicated with low-dose oral methotrexate for rheumatoid arthritis: an autopsy report. *Acta Neuropathol*. 2007; 114:425-430.
58. Worthley S, McNeil J. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22:335-337.
59. Renard D, Westhovens R, Vandebussche E, et.al. Reversible posterior leukoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol*. 2004; 251:226-228.
60. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, et.al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol*. 2007; 14:309-314.
61. Electronic communication from Yasuo Sugano, Labeling Group, PV Dept. Medical Affairs, WKK; 01 August 2008.
62. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1094-1099.
63. Monographie de  $P_r$ Methotrexate (méthotrexate, comprimés USP, Méthotrexate injectable USP), ® M.C. de Wyeth, Pfizer Canada inc., utilisée sous licence. Date de révision : 13 décembre 2016. Numéro de contrôle : 198792.
64. Monographie de  $P_r$ Methotrexate (méthotrexate, comprimés USP). Date de

révision : 24 août 2017. Numéro de contrôle : 205553.

65. Pfizer Canada Inc., Monographie  $\text{Pr}$ Methotrexate Injection, USP, Numéro de contrôle de la présentation : 224776, Date de révision : 8 juillet, 2019.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PR-MÉTHOTREXATE INJECTION, USP Sans agent de conservation 25 mg/mL (Solution Stérile)

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

Methotrexate Injection, USP appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antimétabolites. On l'administre à fortes doses pour le traitement de certains types de cancers, dont le cancer du sein, le lymphome non hodgkinien et la leucémie. On peut aussi l'administrer en doses plus faibles pour le traitement du psoriasis grave et de la polyarthrite rhumatoïde grave.

**Les effets de ce médicament :** Methotrexate Injection, USP agit en bloquant une enzyme nécessaire à la survie des cellules de l'organisme. Il nuit ainsi à la croissance de certaines cellules, comme les cellules cutanées à croissance rapide dans le psoriasis. En présence de polyarthrite rhumatoïde, Methotrexate Injection, USP agit sur les cellules inflammatoires qui causent l'enflure des articulations. L'administration de Methotrexate Injection, USP permet de maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, mais ne les guérit pas. En présence de cancer, Methotrexate Injection, USP agit en bloquant un processus enzymatique dans les cellules cancéreuses de sorte qu'elles ne puissent pas croître. Ce médicament peut toutefois toucher aussi certaines cellules normales de l'organisme.

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

Ne prenez pas de Methotrexate Injection, USP si :

- Si vous êtes allergique à tout ingrédient du médicament
- Si vous êtes atteint d'un trouble rénal grave.
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes enceinte. Le méthotrexate peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes capables de procréer ne devraient pas commencer un traitement par Methotrexate Injection, USP avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue.
- Si vous allaitez.
- Si vous avez le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, et l'un des états suivants :

- L'alcoolisme (consommation excessive d'alcool)
- Une maladie chronique du foie
- Une immunodéficience (la résistance aux maladies infectieuses est alors réduite)
- Un trouble sanguin
- Si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé *protoxyde d'azote* et aussi connu sous le nom de *gaz hilarant*.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Le méthotrexate (mé-tho-TREX-ate).

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour l'injection.

##### Les formes posologiques sont :

Méthotrexate Injection, USP à 25 mg/ml est présenté comme suit :

##### 25 mg/mL

50 mg/2 ml (sans agent de conservation) en fiole à usage unique  
Fioles de 2 mL avec sceau amovible en aluminium brun

1000 mg/40 ml (sans agent de conservation) en fiole à usage unique

Fioles de 40 mL avec sceau amovible en aluminium doré

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

Le Methotrexate Injection, USP doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration d'antimétabolites.

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

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

- Vous avez ou avez eu une réaction inhabituelle ou allergique au méthotrexate.
- Vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Le méthotrexate peut causer des malformations congénitales (bébés difformes) ou la mort d'un enfant à naître. Les patients des deux sexes doivent employer des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement

par le méthotrexate et pendant quelques mois après la dernière dose du médicament. Le méthotrexate est susceptible de provoquer une stérilité (infertilité) qui peut être permanente. Ne manquez pas d'en discuter avec votre médecin avant de prendre le méthotrexate. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant le traitement par le méthotrexate.

- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Le méthotrexate peut causer de graves effets secondaires. N'allaitiez pas pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous êtes atteint d'une maladie du rein
- Vous êtes déshydraté ou vous souffrez de vomissements, diarrhée ou sudation graves
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- Vous avez des problèmes de poumon.
- Vous avez un problème de système immunitaire ou des infections.
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux tels que des vomissements, la diarrhée, des lésions ou une inflammation dans la bouche, un ulcère ou une colite (inflammation de l'intestin).
- Vous avez une maladie de peau.
- Vous avez un trouble neurologique.
- Vous buvez de l'alcool.

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

Le méthotrexate peut causer des saignements soudains dans les poumons, appelés **hémorragie alvéolaire pulmonaire**. Si vous toussiez ou crachez du sang, vous devez vous rendre à l'hôpital sans tarder. Vous aurez besoin de soins d'urgence. Ceci survient chez les patients qui présentent certains problèmes de santé existants, par exemple, des troubles rhumatismaux (comme la douleur articulaire) ou une vasculite, comme l'enflure d'une artère ou d'une veine.

#### Précautions à prendre

- Ne prenez pas Methotrexate Injection, USP tous les jours et n'en prenez pas plus que la dose prescrite. Le méthotrexate peut causer de graves réactions toxiques, parfois mortelles.
- Ne consommez pas d'alcool.
- Ne conduisez pas une automobile et ne faites pas fonctionner de machines avant de savoir comment Methotrexate Injection, USP vous affecte puisqu'il peut causer des étourdissements et de la fatigue.
- Buvez plus de liquide pour prévenir les problèmes de rein.
- Faites analyser régulièrement votre sang pour réduire le

risqué d'infection ou de saignement. Le méthotrexate peut faire baisser le nombre de globules blancs, ce qui augmente le risque d'infection ou de saignement.

- Consultez votre médecin si vous avez besoin d'un vaccin. Les vaccins vivants peuvent causer de graves infections. Évitez les vaccins vivants et tout contact avec une personne ayant reçu un vaccin vivant, car votre capacité de lutter contre une infection (système immunitaire) est amoindrie pendant le traitement par Methotrexate Injection, USP.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments et produits de médecine douce que vous prenez ou avez pris récemment. Methotrexate Injection, USP peut interagir avec les médicaments suivants :

Ne prenez pas MÉTHOTREXATE INJECTION, USP si vous vous apprêtez à recevoir un anesthésique général appelé protoxyde d'azote et aussi connu sous le nom de gaz hilarant. Ensemble, ces deux médicaments peuvent causer :

- une myélodépression (c'est-à-dire une diminution de la production de cellules sanguines par la moelle des os),
- l'apparition d'ulcères dans la bouche,
- une inflammation de la bouche,
- une inflammation des reins
- des lésions au système nerveux.

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique (ASA),
- les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine,
- les médicaments qui peuvent endommager le foie (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes),
- la phénylbutazone,
- la phénytoïne (pour traiter les crises convulsives),
- le probénécide,
- l'amphotéricine B (qui peut endommager les reins),
- certains antibiotiques tels que les pénicillines, la tétracycline, la vancomycine, la nystatine, la néomycine, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la pristinaamycine, le chloramphénicol,
- la théophylline,
- la mercaptopurine,
- l'acide folique ou l'acide folinique,
- la cytarabine et d'autres agents de chimiothérapie,
- la radiothérapie,
- la L-asparaginase (un médicament utilisé dans le traitement du cancer),
- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Il s'agit de médicaments utilisés pour traiter des troubles de l'estomac liés à l'acidité gastrique. Parmi les IPP, on

compte l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole.

- la pyriméthamine (un médicament antiparasitaire),
- le protoxyde d'azote (un gaz pour inhalation utilisé afin de prévenir la douleur durant certaines interventions médicales),
- l'amiodarone (un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque),
- les sulfamides hypoglycémisants (des médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang), l'acide aminobenzoïque, les sulfonamides,
- les globules rouges concentrés (utilisés pour les transfusions de sang),
- la PUVAthérapie (qui utilise des rayons ultraviolets pour traiter des maladies de peau graves),
- le triamterène (un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle et réduire l'enflure).

chances de vous souvenir de prendre le méthotrexate et prenez-le ce jour-là chaque semaine.

- Chaque fois que vous faites exécuter votre ordonnance,
- vérifiez si la dose ou le nombre de comprimés à prendre ont changé.

Le méthotrexate est souvent administré avec d'autres médicaments. Si vous utilisez une combinaison de médicaments, assurez-vous de prendre chacun d'eux au bon moment et de ne pas les mélanger. Demandez à votre médecin ou pharmacien de vous aider à trouver un moyen de prendre vos médicaments au bon moment.

Pendant que vous prenez le méthotrexate, votre médecin pourrait souhaiter que vous preniez plus de liquides pour que vous uriez davantage. Cela aidera votre organisme à éliminer le médicament et prévient des problèmes de reins, tout en assurant le bon fonctionnement des reins.

Si vous vomissez peu de temps après une dose de méthotrexate, consultez votre médecin. Il vous dira de reprendre la dose ou d'attendre la prochaine dose.

#### Dose habituelle :

On ne prescrit pas la même dose de Methotrexate Injection, USP à tous les patients. La dose prescrite dépend d'un certain nombre de facteurs, entre autres la raison pour laquelle le médicament a été prescrit, le poids du patient et la nécessité, ou non, de prendre d'autres médicaments en même temps. Si vous prenez ou recevez Methotrexate Injection, USP à la maison, suivez les instructions de votre médecin ou les directives imprimées sur l'étiquette. Pour toute question concernant la dose adéquate de méthotrexate, renseignez-vous auprès de votre médecin. Le médecin pourrait augmenter votre dose si vous présentez des troubles rénaux.

#### Surdosage :

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

- Faites-le même si vous ne ressentez aucun malaise.

#### Dose oubliée :

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

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le méthotrexate injectable ne contient pas d'agent de conservation et est à usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée par le personnel formé en la matière.

Prenez Methotrexate Injection, USP en suivant exactement les directives de votre médecin; n'en prenez pas plus, ni moins, ni plus souvent qu'il ne vous l'a indiqué. La quantité exacte de médicament dont vous avez besoin a été déterminée soigneusement. En prendre trop peut augmenter la possibilité d'effets secondaires, mais ne pas en prendre suffisamment risque de compromettre l'amélioration de votre état. Consultez votre médecin si vous ne savez pas au juste comment prendre votre médicament.

- **La plupart des patients prennent Methotrexate Injection, USP une fois par semaine; la dose prescrite est prise un seul jour de la semaine.**
- **Dans certains cas, le professionnel de la santé demande à son patient de prendre 3 doses de méthotrexate à 12 heures d'intervalle, et ce, une fois par semaine; le patient ne doit pas prendre plus de 3 doses par semaine.**
- **Le méthotrexate ne doit jamais être pris tous les jours pour le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde. De même, dans la plupart des cas de cancer, Méthotrexate Injection, USP ne doit pas être pris tous les jours.**
- **La prise de Methotrexate Injection, USP une fois par jour ou à une dose supérieure à la dose prescrite peut provoquer de graves complications, qui nécessitent souvent l'hospitalisation et qui entraînent parfois la mort. Prendre même un peu de méthotrexate tous les jours pendant moins d'une semaine peut causer de graves conséquences, y compris la mort.**
- Choisissez le jour de la semaine où vous aurez le plus de

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus des effets nécessaires, des médicaments comme le méthotrexate peuvent parfois avoir des effets indésirables. Aussi, à cause de la façon dont ces médicaments agissent sur le corps humain, il y a des chances qu'ils causent d'autres effets indésirables qui pourraient ne pas survenir avant des mois ou des

années après l'utilisation. Ces effets tardifs peuvent comprendre certains types de cancer, dont la leucémie. Discutez des effets possibles avec votre médecin.

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

Les effets secondaires observés le plus couramment sont :

- Des maux d'estomac, des douleurs à l'estomac, des vomissements, des nausées, des pertes d'appétit, des étourdissements, des frissons et de la fièvre, une diarrhée ou des boutons de fièvre sur les lèvres ou des ulcères buccaux.
- Une chute du nombre des globules blancs. Cela peut réduire votre résistance aux infections et augmenter vos chances d'avoir des boutons de fièvre, un empoisonnement du sang ou une enflure des vaisseaux sanguins.
- Fatigue

Voici des effets secondaires plus rares :

- Maux de tête, perte de cheveux, changements d'humeur, confusion, bourdonnement dans les oreilles, mal aux yeux, éruptions cutanées, sensibilité accrue à la lumière ou perte de poids inexplicée.
- Une chute du nombre de globules blancs. Cela peut accroître les risques de développer des ecchymoses ou de saigner, ou d'être fatigué.
- Dommages aux poumons.
- Dommages au fœtus.
- Convulsions

En de rares occasions Methotrexate Injection, USP peut causer d'autres effets secondaires, dont :

- Dommages au foie, dommages aux reins, douleur ou difficulté à la miction, douleur lombaire ou aux flancs, sang dans l'urine ou les selles, urine foncée.
- Convulsions, vision trouble, cécité à court terme.
- Somnolence, faiblesse.
- Voix rauque.
- Vomissements de sang, selles noires poisseuses ou petits points rouges sur la peau.
- Peau rouge ou blanche, acné, cloques d'eau, prurit ou peau ou yeux jaunes.
- Impuissance ou perte d'intérêt dans les relations sexuelles, fertilité diminuée, avortement.
- Diabète, amincissement des os, douleurs aux muscles et aux articulations.
- Faible tension artérielle
- Ulcères gastro-intestinaux

Plus rarement, il peut causer ce qui suit :

- Urticaire et autres problèmes de peau.
- Cancer des ganglions, mort subite.
- Réaction allergique grave.
- Leucoencéphalopathie
- Lésions au cœur

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	Diarrhée, vomissements, Douleurs abdominales ou ulcères de la bouche			✓
	Mal de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes		✓	
	Inflammation des poumons : Toux sèche persistante et non productive, essoufflement et fièvre.		✓	
<b>Peu fréquent</b>	Douleurs à la poitrine, toux, essoufflement ou fièvre			✓
	Saignements ou ecchymoses inhabituels			✓
	Maux de tête intenses			✓
<b>Rares</b>	Signes d'une grave réaction allergique : Éruptions cutanées, démangeaisons, resserrement à la poitrine, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, faiblesse, rythme cardiaque rapide, souffle court et/ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue			✓

	Douleur ou difficulté à la miction, douleur lombaire ou aux flancs, sang dans l'urine ou les selles, urine foncée		✓	
	Jaunissement des yeux ou de la peau.			✓
	<b>Insuffisance rénale/ atteinte rénale (incapacité des reins à fonctionner correctement) :</b> Enflure des mains, des chevilles ou des pieds. Nausée, vomissement. Sang dans l'urine. Changements au niveau de la fréquence ou de la quantité d'urine.			✓
<b>Inconnu</b>	<b>Problèmes gastrointestinaux:</b> grande douleur abdominale, sensibilité, frissons, fièvre, nausées, vomissements, soif extrême, difficulté à uriner ou à déféquer			✓
	<b>Problèmes liés au système nerveux central :</b> changement de comportement, altération de la conscience, maux de tête, faiblesse, engourdissements, perte de la vue ou vision double, convulsions, vomissements, perte de mémoire			✓
	<b>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (réactions allergiques) :</b> fièvre, éruption cutanée, urticaire, enflure des yeux, des lèvres ou de la langue			✓

	Hémorragie alvéolaire pulmonaire : Tousser ou cracher soudainement du sang			✓
--	---	--	--	---

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par le Methotrexate Injection, USP.*

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver entre 15°C et 25°C et à l'abri de la chaleur.
- Protéger de la lumière. Éviter le gel du méthotrexate injectable.
- Le méthotrexate injectable ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption indiquée.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Assurez-vous que tous les médicaments jetés sont hors de la portée des enfants.

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

**Pour en savoir davantage au sujet de Methotrexate Injection, USP, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd->

[bdpp/index-fra.jsp](http://bdpp/index-fra.jsp)), ou en téléphonant le 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : Le 08 août, 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-844-596-9526  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)