

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

### **Pr MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ**

Méthotrexate injectable BP

**50 mg / ml méthotrexate (sous forme de  
méthotrexate sodique)**

Seringues préremplies à usage unique

Stérile

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Immunosuppresseur

Accord Healthcare Inc.  
3535 boul. St. Charles, Suite 704  
Kirkland, QC H9H 5B9  
Canada

Date de révision:  
le 1 octobre 2021

N° de contrôle : 251822

## **Table des matières**

|                                                                                  |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b><u>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</u></b> | <b><u>3</u></b>      |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                                    | 3                    |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....                                              | 3                    |
| CONTRE-INDICATIONS .....                                                         | 4                    |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                              | 4                    |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....                                                        | 13                   |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                               | 16                   |
| POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....                                         | 20                   |
| SURDOSAGE .....                                                                  | 22                   |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                                    | 22                   |
| CONSERVATION ET STABILITÉ .....                                                  | 24                   |
| DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....                                   | 24                   |
| FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....                          | 25                   |
| <br><b><u>PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</u></b>                  | <br><b><u>26</u></b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                             | 26                   |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....                                                    | 27                   |
| TOXICOLOGIE .....                                                                | 28                   |
| RÉFÉRENCES .....                                                                 | 30                   |
| <br><b><u>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</u></b>           | <br><b><u>33</u></b> |

# Pr **MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ**

Méthotrexate injectable BP

**50 mg/ml méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)**

Seringues préremplies à usage unique

Sterile

## **PARTIE 1: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

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

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme galénique et concentration</b>          | <b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>                     |
|------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Sous-cutané                  | 50 mg / ml, seringues préremplies à usage unique | Chlorure de sodium, Hydroxyde de sodium et Eau pour injection. |

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ (méthotrexate injectable) est un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) indiqué pour le traitement des affectations suivantes lorsque les interventions thérapeutiques habituelles ont échoué :

- Psoriasis grave invalidant / arthrite psoriasique
- Polyarthrite rhumatoïde sévère invalidante

En ce qui concerne le traitement du psoriasis, l'usage de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ ne devrait être employé que dans les cas de psoriasis grave invalidant qui ne réagissent pas aux traitements habituels, mais seulement lorsque le diagnostic a été posé à la suite d'une consultation avec un dermatologue.

#### **Personnes âgées :**

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les individus plus âgés. En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folates au sein de cette population, il est préférable d'administrer des doses relativement faibles et de surveiller étroitement ces patients pour tout signe d'intoxication précoce.

#### **Enfants :**

L'efficacité et le profil d'innocuité de ce médicament n'ont pas été établis chez les enfants.

#### **Restrictions d'utilisation**

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ n'est pas indiqué pour le traitement des maladies néoplasiques.

## CONTRE-INDICATIONS

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ (méthotrexate injectable) est contre-indiqué pour :

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation ou composante de son emballage. Pour une liste complète, consulter la section **FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale avec et sans dialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets sur la fonction rénale, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Populations particulières**).
- Grossesse : Le méthotrexate peut causer la mort fœtale et l'avortement et peut avoir des effets embryotoxiques et tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte.
- Les femmes aptes à procréer ne devraient pas amorcer un traitement par méthotrexate jusqu'à ce que la grossesse soit exclue et devraient être bien informées des risques importants sur le fœtus si elles deviennent enceintes durant le traitement. La grossesse devrait être évitée lorsqu'un des partenaires reçoit du méthotrexate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Les mères qui allaitent : En raison du risque important de réactions indésirables chez les nourrissons allaités.
- Les patients ayant des problèmes d'alcoolisme et souffrant de maladie du foie causée par l'alcoolisme ou de toute autre maladie chronique du foie.
- Les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire.
- Les patients atteints de dyscrasie sanguine, par exemple : hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie sévère.
- Avec une anesthésie par protoxyde d'azote (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effet sur la fonction rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ (méthotrexate injectable) ne devrait être prescrit que par des médecins possédant des connaissances et de l'expérience en matière de traitement immunosuppresseur en raison de la possibilité de graves réactions toxiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités**).
- Utilisation durant la grossesse : le méthotrexate cause la mort fœtale et d'autres anomalies congénitales (voir la section Populations particulières, femmes enceintes ci-dessous). Par conséquent, l'emploi est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer jusqu'à ce que la grossesse soit exclue (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- METHOTREXATE SOUS-CUTANÉE doit être administrée **une fois par semaine seulement**. Les erreurs de posologie lors de l'emploi de METHOTREXATE SOUS-CUTANÉE (méthotrexate injectable) peuvent entraîner de graves réactions indésirables, voire la mort.

## **Généralités**

Des toxicités fatales ont été signalées en lien avec une administration quotidienne (par inadvertance) plutôt qu'hebdomadaire. On doit souligner au patient que la dose recommandée n'est prise qu'une fois par semaine.

En raison de la possibilité de réactions toxiques importantes pouvant entraîner la mort, MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ ne devrait être employé qu'avec les patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde sévère, de forme récalcitrante et invalidante ne réagissant pas aux autres formes de traitement. Des décès ont été signalés chez des patients utilisant le méthotrexate pour traiter le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. En raison de la possibilité de réactions toxiques importantes, le médecin devrait informer le patient des risques encourus et le surveiller étroitement durant le traitement.

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ a un potentiel de toxicité importante. Les effets toxiques pourraient être reliés à la fréquence et à la sévérité par rapport à la dose, ou à la fréquence d'administration, mais ceux-ci se manifestent, peu importe la dose. Puisque ces effets peuvent survenir à tout moment durant le traitement, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite des patients recevant MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement. Lorsque de telles réactions surviennent, on doit réduire la dose ou cesser le traitement, puis prendre les mesures qui s'imposent. Au besoin, cela peut inclure l'administration de leucovorine calcique et / ou le recours à l'hémodialyse intermittente critique à l'aide d'un dialyseur à haut débit (voir Surdosage). La reprise potentielle du traitement par MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ doit être effectuée avec prudence, en tenant compte des besoins futurs en matière de médication et en faisant preuve d'une vigilance accrue pour déceler les éventuels signes de toxicité.

Le méthotrexate est éliminé lentement des troisièmes espaces (p. ex., les épanchements pleuraux ou les ascites). Cela entraîne la prolongation de la demi-vie d'élimination plasmatique terminale et une toxicité inattendue. Chez les patients souffrant d'une accumulation de fluide importante dans le troisième espace, il est indiqué de drainer le fluide avant le début du traitement et de surveiller le niveau de méthotrexate plasmatique.

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ doit être employé avec extrême prudence en présence de débilité.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

Il n'existe aucune donnée contrôlée sur le risque de néoplasie chez l'humain lors de l'utilisation du méthotrexate. Le méthotrexate a fait l'objet de nombreux tests sur les animaux pour en déterminer le potentiel carcinogène qui ont donné des résultats peu concluants. Bien qu'il a été prouvé que le méthotrexate pouvait causer des lésions chromosomiques dans les cellules somatiques chez les animaux et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, la portée clinique de ces constatations demeure incertaine. L'évaluation du potentiel carcinogène du méthotrexate est complexe en raison des données probantes contradictoires concernant un risque accru de formation de tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les avantages devraient être comparés aux risques potentiels avant l'utilisation du méthotrexate seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, particulièrement chez les enfants et les jeunes

adultes. Voir aussi **TOXICOLOGIE**.

### **Effets gastro-intestinaux**

Si des vomissements, de la diarrhée ou une stomatite entraînant la déshydratation surviennent l'usage de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ devrait être interrompu jusqu'au rétablissement. La diarrhée et la stomatite ulcéreuses nécessitent l'interruption du traitement; autrement, il y a risque d'entérite hémorragique et de décès par perforation de l'intestin. MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ doit être employé avec extrême prudence en présence d'ulcère gastro-duodéal ou de colite ulcéreuse.

Une toxicité gastro-intestinale grave et inattendue (parfois fatale) a été signalée avec l'administration concomitante de méthotrexate (généralement à forte dose) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients traités à l'aide d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) puisque le traitement concomitant de certains IPP comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole au méthotrexate (à forte dose) pourrait accroître et prolonger la concentration sérique de méthotrexate et / ou d'hydrométhotrexate, son métabolite associé, ce qui pourrait entraîner une intoxication au méthotrexate (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**).

### **Effets hématologiques**

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ devrait être employé avec prudence chez les patients souffrant d'aplasie médullaire et ayant subi ou subissant une radiothérapie. MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ pourrait entraîner une dépression médullaire marquée causant l'anémie, l'anémie aplasique, la pancytopenie, la leucopénie, la neutropénie et / ou la thrombocytopénie. Faire preuve d'extrême prudence en cas d'utilisation du médicament chez les patients atteints d'affection maligne ou de détérioration hématopoïétique préexistante. Durant les essais cliniques contrôlés ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde (n = 128), on a remarqué une leucopénie (GB < 3000 / mm<sup>3</sup>) chez deux patients, une thrombocytopénie (plaquettes < 1 000 000 / mm<sup>3</sup>) chez six patients et une pancytopenie chez deux patients.

Le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde avec MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ devrait être interrompu en cas de diminution significative de la numération globulaire. Les patients souffrant de granulocytopenie grave et de fièvre devraient faire l'objet d'un examen immédiatement et recevoir une antibiothérapie à large spectre par voie parentérale.

Une dépression médullaire et une anémie aplasique d'ampleur imprévue (parfois fatale) ont été signalées avec l'administration concomitante de méthotrexate (généralement à forte dose) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Effets sur les fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ comporte un potentiel d'hépatotoxicité aiguë chronique. On remarque fréquemment une élévation des enzymes hépatiques après l'administration de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Il ne s'agit généralement pas d'une raison pour modifier le traitement avec MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. L'élévation des enzymes hépatiques

est généralement transitoire et asymptomatique et ne semble pas être un indicateur de maladie hépatique éventuelle. Des anomalies hépatiques persistantes et / ou une diminution de l'albumine sérique pourraient être des indicateurs de toxicité hépatique sévère. La toxicité chronique peut entraîner la mort; elle se produit généralement à la suite d'un usage prolongé (habituellement deux ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 gramme. Une biopsie du foie après un usage continu démontre souvent des changements de nature histologique. On a également signalé des cas de fibrose et de cirrhose et ces lésions pourraient ne pas être précédées par des symptômes ou une fonction hépatique anormale selon des tests en laboratoire chez les patients atteints de psoriasis. On recommande habituellement des biopsies du foie périodiques chez les patients souffrant de psoriasis et qui suivent un traitement à long terme. Des anomalies persistantes de la fonction hépatique révélées par des tests en laboratoire pourraient précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre des études auprès des patients souffrant de psoriasis, l'hépatotoxicité semblait être le résultat d'une dose totale cumulative et être aggravée par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et l'âge avancé. Aucun taux d'incidence précis n'a été déterminé; le taux de progression et la réversibilité des lésions sont inconnus. Une attention particulière est recommandée en cas de lésions au foie ou de diminution de la fonction hépatique préexistantes.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation des infections à l'hépatite B et C et, dans certains cas, la mort. Certains cas de réactivation du virus de l'hépatite B se sont produits après l'arrêt du traitement au méthotrexate. Des évaluations cliniques et en laboratoire servant à détecter les infections aux virus de l'hépatite B et C devraient être effectuées avant d'amorcer un traitement au méthotrexate. L'usage du méthotrexate n'est pas recommandé chez les patients souffrants d'une infection au virus de l'hépatite B ou C active ou chronique.

Il est recommandé d'effectuer des tests de détection des lésions et d'évaluation de la fonction hépatique, incluant l'albumine sérique et le temps de prothrombine, chez les patients souffrant de psoriasis avant l'administration du médicament, bien que ces tests soient indiqués en cas de développement d'une fibrose ou d'une cirrhose. On ne peut détecter ces lésions qu'à l'aide d'une biopsie.

La recommandation habituelle indique d'obtenir une biopsie du foie : 1) avant ou peu après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) après une dose totale cumulative de 1,5 gramme; et 3) après chaque 1 ou 1,5 gramme supplémentaire. Une fibrose ou une cirrhose modérée mène normalement à l'interruption du traitement; une fibrose légère devrait normalement nécessiter une nouvelle biopsie dans les six mois suivants. Des signes histologies moins sévères comme une modification des tissus adipeux et une légère inflammation portique sont relativement fréquents avant le début du traitement. Bien que ces changements légers ne soient généralement pas suffisants pour éviter ou interrompre l'usage du méthotrexate, on recommande de faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament.

L'expérience clinique liée aux maladies du foie chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais on devrait s'attendre aux mêmes facteurs de risques. Les tests de fonction hépatique sont également peu fiables pour prédire les changements histologiques au sein de cette population.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé à la première utilisation du méthotrexate et la durée accrue du traitement ont été mentionnés comme facteurs de risques

d'hépatotoxicité. Des anomalies persistantes de la fonction hépatique révélées par des tests en laboratoire pourraient précéder l'apparition de fibrose ou de cirrhose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des tests de fonction hépatique devraient être effectués au début du traitement et à intervalles de 4 à 8 semaines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant un traitement au méthotrexate. On devrait effectuer une biopsie du foie prétraitement chez les patients avec des antécédents de consommation d'alcool excessive, dont les valeurs de départ de la fonction hépatique étaient anormales ou qui souffrent d'une infection chronique au virus de l'hépatite B ou C. Durant le traitement, on devrait effectuer une biopsie du foie si l'on obtient des résultats de fonction hépatique anormaux de manière continue ou si l'on remarque une diminution de l'albumine sérique sous les valeurs normales (dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde bien maîtrisée).

Si les résultats de la biopsie du foie présentent de légers changements (I, II ou IIIa sur l'échelle de Roenigk), il est possible de continuer le traitement à l'aide de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ en effectuant un suivi du patient selon les recommandations énumérées ci-dessus. On devrait cesser l'utilisation de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ chez tout patient dont les résultats de fonction hépatique sont constamment anormaux, qui refuse de subir une biopsie du foie ou dont les résultats de biopsie démontrent des changements modérés à sévères (IIIb ou IV sur l'échelle de Roenigk).

Il existe une expérience combinée signalée chez 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant subi des biopsies du foie avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1500 mg) et chez 714 patients ayant subi une biopsie durant le traitement seulement. On a signalé seulement 64 (7 %) cas de fibrose et 1 (0.1 %) cas de cirrhose. Des 64 cas de fibrose, 60 d'entre eux étaient considérés comme étant légers. La teinture de réticuline est beaucoup plus sensible à la fibrose précoce et son utilisation pourrait être la cause de l'augmentation de ces chiffres. On ignore si une utilisation prolongée pourrait augmenter ces risques.

### **Effets sur le système immunitaire**

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ devrait être employé avec une extrême prudence en présence d'une infection active et est généralement contre-indiqué chez les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire.

L'immunisation pourrait être inefficace lors de l'administration concomitante d'un traitement au méthotrexate. L'immunisation sous forme de vaccins à virus vivants n'est généralement pas recommandée. Des cas d'infections disséminées au virus de la vaccine à la suite d'une immunisation au virus de la variole ont été signalés chez des patients traités au méthotrexate. Des cas d'hypogammaglobulinémie ont rarement été signalés.

### **Effets neurologiques**

Un syndrome neurologique aigu transitoire a été observé chez les patients dont le régime posologique était élevé. Les manifestations de cette affection neurologique pourraient inclure des troubles comportementaux, des signes sensorimoteurs, comme une cécité transitoire et des réflexes anormaux. La cause exacte est inconnue.

Des cas de réactions neurologiques sévères allant des maux de tête à la paralysie, au coma et aux symptômes rappelant un accident vasculaire cérébral ont été signalés majoritairement chez les jeunes et les adolescents recevant un traitement au méthotrexate en combinaison avec la

cytarabine.

### **Effets sur la fonction rénale**

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints de grave insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale terminale avec et sans dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION-Populations particulières). Le traitement par le méthotrexate chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée devrait être effectué avec extrême prudence et à des doses réduites, puisque la dysfonction rénale peut prolonger l'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate peut entraîner une atteinte rénale qui pourrait provoquer une insuffisance rénale aiguë.

La néphrotoxicité est principalement causée par la précipitation de méthotrexate et de 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Porter une attention soutenue à la fonction rénale, plus particulièrement à l'adéquation de l'hydratation, à l'alcalinisation de l'urine et aux niveaux de méthotrexate sérique et de créatinine, est essentiel à l'administration du traitement en toute sécurité.

On a fait état de néphrite lors de la coadministration avec une anesthésie par protoxyde d'azote chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : **Interactions médicament-médicament**).

### **Effets sur la fonction respiratoire**

Les maladies respiratoires causées par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constituent des lésions potentiellement dangereuses qui peuvent survenir en tout temps durant le traitement et qui ont été signalées à doses faibles. Elles ne sont pas toujours complètement réversibles et des décès ont été signalés. Les symptômes pulmonaires (particulièrement la toux sèche sans expectoration) ou une pneumonie non infectieuse durant le traitement par méthotrexate pourraient être le signe de lésions potentiellement dangereuses et nécessitent l'interruption du traitement de même qu'un examen approfondi. Bien que cliniquement variable, le patient classique souffrant d'une maladie pulmonaire provoquée par l'usage du méthotrexate présente une fièvre, de la toux, de la dyspnée, une hypoxémie et une infiltration visible sur une radiographie du thorax; la possibilité d'une infection (y compris la pneumonie) doit être écartée. Ces lésions peuvent survenir à n'importe quelle dose.

Une hémorragie alvéolaire diffuse a été rapportée avec le méthotrexate. Cet effet peut également être associé avec une vasculite ou d'autres comorbidités. Lorsqu'une hémorragie alvéolaire diffuse est soupçonnée, on doit rapidement procéder à des examens plus approfondis pour confirmer le diagnostic.

Une pneumonie (qui peut parfois mener à une insuffisance respiratoire) peut se déclarer. Des infections opportunistes pouvant entraîner la mort, particulièrement la pneumonie causée par *Pneumocystis jiroveci*, peuvent survenir durant le traitement par MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'infection *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.

## **Santé sexuelle**

### *Fertilité*

On a signalé que le méthotrexate causait une altération de la fertilité, une oligospermie, une dysfonction menstruelle et une aménorrhée chez les humains, pendant le traitement et pour une courte période de temps après l'abandon.

### *Reproduction*

Le méthotrexate peut provoquer une embryotoxicité, un avortement et des anomalies fœtales chez les êtres humains. Il faut donc discuter des risques possibles d'effets sur la reproduction, les pertes de grossesses et les malformations congénitales avec les hommes et les femmes en âge de procréer. L'absence de grossesse doit être confirmée avec d'utiliser METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Lorsque des femmes sexuellement matures sont traitées, on doit s'assurer d'utiliser une méthode de contraception efficace tout au long du traitement et pendant au moins six mois à un an après la fin du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Contraception chez les femmes).

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour les indications non-oncologiques. Si la grossesse survient pendant le traitement avec le méthotrexate ou au cours des six mois un an suivant l'arrêt du traitement, on doit aviser la patiente des risques d'effets nocifs pour l'enfant en lien avec le traitement. Des examens par ultrasons devraient être effectués pour confirmer le développement normal du fœtus.

Dans les études sur les animaux, le méthotrexate a démontré une toxicité reproductive, surtout pendant le premier trimestre. Le méthotrexate s'est avéré être tératogène chez l'humain; on a signalé des morts fœtales, des fausses couches et/ou des anomalies congénitales (p. ex. craniofaciales, cardiovasculaires, ou touchant le système nerveux central et les extrémités).

Le méthotrexate est un puissant tératogène chez l'humain dont l'exposition en cours de grossesse accroît le risque d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérin et de malformations congénitales.

Le risque d'effets sur la reproduction devrait être discuté avec les patients, hommes et femmes, qui prennent METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

## **Effets sur la peau**

Des réactions dermatologiques sévères et parfois mortelles, incluant la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative, la nécrose et l'érythème polymorphe, ont été signalées chez les enfants et les adultes quelques jours après l'administration de méthotrexate par voie orale. Les réactions ont été signalées après l'administration de doses uniques, multiples, faibles, intermédiaires et fortes de méthotrexate chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. On a signalé un rétablissement à la suite de l'interruption du traitement.

Une aggravation des lésions psoriasiques peut se produire avec une exposition concomitante aux rayons ultraviolets. La radiodermite et l'érythème solaire peuvent être réactivés avec l'usage du méthotrexate.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ peut causer la mort fœtale et l'avortement, et peut avoir des effets embryotoxiques et tératogènes lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. Le risque d'effets sur la reproduction devrait être discuté avec les patients, hommes et femmes, qui prennent METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

Les femmes aptes à procréer ne devraient pas amorcer un traitement par METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ jusqu'à ce que la grossesse soit exclue et devraient être bien informées des risques importants sur le fœtus si elles deviennent enceintes durant le traitement. Tout au long du traitement et pendant au moins six (6) mois à un an après la fin du traitement, on doit utiliser une méthode efficace de contraception. En cours de traitement, on doit répéter les tests de grossesse en fonction des exigences cliniques (p. ex. après tout écart de contraception). Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées en matière de prévention de la grossesse et de planification des naissances. On doit éviter toute grossesse si l'un ou l'autre des partenaires est sous traitement par METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

On ignore si le méthotrexate est présent dans le liquide séminal. Le méthotrexate s'est avéré être génotoxique dans les études sur les animaux; le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut donc pas être complètement exclu. Les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer le risque de malformations ou de fausses couches découlant d'une exposition paternelle.

En guise de mesure préventive, on recommande aux patients masculins sexuellement actifs ou à leurs partenaires d'utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins six (6) mois à un an après la fin du traitement par le méthotrexate. Les hommes doivent s'abstenir de faire des dons de sperme pendant le traitement et pendant 6 mois à un an après la fin du traitement par le méthotrexate.

### **Femmes qui allaitent :**

En raison de la possibilité de réactions indésirables sévères au méthotrexate chez les nourrissons allaités, l'usage de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est contre-indiqué chez les femmes qui allaitantes.

### **Enfants :**

L'efficacité et le profil d'innocuité de ce médicament n'ont pas été établis chez les enfants.

**Personnes âgées :** La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les individus plus âgés. En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folates au sein de cette population, il est préférable d'administrer des doses relativement faibles et de surveiller étroitement ces patients pour tout signe d'intoxication précoce.

**Insuffisance rénale :** METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est contre-indiquée chez les patients atteints de grave insuffisance rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET**

## **ADMINISTRATION-Populations particulières**

### **Surveillance et tests en laboratoire**

#### **Généralités :**

Les patients suivant un traitement au méthotrexate devraient être informés des signes et symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'un suivi minutieux afin de détecter les effets toxiques rapidement. L'évaluation de départ devrait comprendre une formule sanguine complète (FSC) avec numération plaquettaire différentielle, mesure des enzymes hépatiques, mesure de la fonction rénale et une radiographie du thorax. Durant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis, on recommande la surveillance des paramètres suivants : hématologie chaque mois, puis mesure du niveau d'enzymes hépatiques et évaluation de la fonction rénale tous les mois ou deux mois.

On recommande une surveillance plus fréquente durant le traitement initial ou en cas de changement de dose lorsque la concentration de méthotrexate dans le sang risque d'être plus élevée (p. ex. en cas de déshydratation).

#### **Fonction hépatique :**

On ne recommande pas de pratiquer une biopsie du foie de manière systématique avant le début du traitement par MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Des tests de fonction hépatique devraient être effectués avant le début du traitement avec MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ et devraient être répétés régulièrement pendant la durée du traitement. Le lien entre les résultats anormaux aux tests de fonction hépatique et la fibrose ou la cirrhose n'a pas été établi. Des anomalies passagères lors de tests de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration de méthotrexate et une modification du traitement au méthotrexate n'est généralement pas nécessaire. Des anomalies persistantes lors de tests de la fonction hépatique avant l'administration et / ou la diminution de l'albumine sérique pourraient constituer un signe d'hépatotoxicité sévère et nécessitent un examen.

#### **Fonction respiratoire :**

Les tests de fonction respiratoire pourraient être utiles si l'on suspecte la présence de maladie pulmonaire causée par le traitement au méthotrexate, plus particulièrement si l'on a accès aux résultats de départ.

#### **Surveillance du taux sérique :**

La surveillance du taux de méthotrexate sérique peut considérablement réduire le risque de toxicité et de décès lié au méthotrexate.

Les patients susceptibles aux affectations suivantes sont prédisposés à présenter une concentration de méthotrexate sanguin élevée et devraient bénéficier d'un suivi systématique : épanchement pleural, ascites, obstruction du tractus gastro-intestinal, traitement antérieur au cisplatine, déshydratation, acidurie et atteinte de la fonction rénale.

Certains patients pourraient présenter un retard de l'élimination du méthotrexate en l'absence de ces affectations. Il est important d'identifier ces patients dans les 48 heures, puisque la toxicité causée par le méthotrexate pourrait ne pas être réversible si le traitement par leucovorine est administré après plus de 42 à 48 heures.

La surveillance de la concentration de méthotrexate devrait comprendre l'évaluation du taux de méthotrexate après 24, 48 et 72 heures, ainsi que l'évaluation du taux de diminution de la concentration de méthotrexate (pour déterminer la durée de l'administration de leucovorine).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

En général, l'incidence et la gravité des effets secondaires aigus sont reliées à la dose, la fréquence d'administration, ainsi que la durée d'exposition à un taux de méthotrexate sanguin élevé dans les organes ciblés. Les réactions les plus graves sont abordées dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. On devrait également consulter cette section lors de la recherche d'information sur les effets indésirables du méthotrexate.

Les réactions indésirables les plus fréquentes comprennent la stomatite ulcéreuse, la leucopénie, la nausée et des malaises abdominaux. D'autres effets indésirables moins fréquents incluent des malaises, de la fatigue, des frissons et de la fièvre, des vertiges et une diminution de la résistance aux infections.

### **Réactions indésirables au médicament selon le système organique**

#### Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie, agranulocytose et épisodes d'aplasie médullaire sévère, troubles lymphoprolifératifs.

#### Troubles cardiaques

Péricardite, épanchement péricardique et tamponnade péricardique.

#### Troubles de la vision

Perturbations visuelles et rétinopathie.

#### Troubles gastro-intestinaux

Stomatite, dyspepsie, nausée, perte d'appétit, aphtes, diarrhée, pharyngite, entérite, vomissements, ulcères gastro-intestinaux, hématomatose, hématorrhée et mégacolon toxique.

#### Troubles généraux et affectations au site d'injection

Réactions allergiques, choc anaphylactique, vascularite allergique, fièvre, conjonctivite, infection, sepsie, trouble de la cicatrisation, hypogammaglobulinémie et affectations locales (formation d'un abcès stérile, lipodystrophie) au site d'injection à la suite de l'administration intramusculaire ou sous-cutanée.

#### Troubles hépatobiliaires

Taux élevé de transaminases, cirrhose, fibrose, dégénérescence graisseuse du foie, diminution de l'albumine sérique, hépatite aiguë et insuffisance hépatique.

#### Troubles métaboliques et nutritionnels

Apparition précoce du diabète sucré.

#### Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Arthralgie, myalgie et ostéoporose, ostéonécrose de la mâchoire (secondaires aux troubles lymphoprolifératifs).

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiques (incluant les kystes et les polypes).

Lymphome (voir « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).

Lymphome/syndrome lymphoprolifératif : on a fait état de cas individuels de lymphome et de syndrome lymphoprolifératif, qui pour plusieurs d'entre eux, se sont résorbés lorsqu'on a mis fin au traitement par le méthotrexate.

Troubles du système nerveux

Maux de tête, fatigue, somnolence, vertiges, confusion, dépression, troubles de la vision, douleur, asthénie ou paresthésie/ hypoesthésie, modification du goût (goût métallique), convulsions, méningisme, paralysie et leucoencéphalopathie.

Troubles rénaux et urinaires

Insuffisance rénale, néphropathie ou insuffisance rénale grave, azotémie, dysurie, cystite, hématurie, dysfonction urogénitale. On a également observé une protéinurie.

Troubles du système reproducteur et des glandes mammaires

Inflammation et ulcération vaginales, perte de libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, trouble du cycle menstruel et écoulement vaginal.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Pneumonie, alvéolite / pneumonie interstitielle souvent liée à l'éosinophilie, les symptômes indiquant la présence de lésions pulmonaires sévères (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche sans expectoration, essoufflement, et fièvre, fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, essoufflement, asthme bronchique, épanchement pleural, épistaxis, et hémorragie alvéolaire diffuse.

Troubles de la peau et des structures cutanées

Exanthème, érythème, prurit, photosensibilité, perte de cheveux, augmentation des nodules rhumatismaux, zona, vascularite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire, augmentation de la pigmentation, acné, ecchymoses, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), augmentation des changements de la pigmentation des ongles, paronychie aiguë, furonculose et télangiectasie.

Troubles vasculaires

Hypotension et manifestations thromboemboliques.

### **Autres effets indésirables du médicament**

#### **Effets indésirables signalés lors du traitement de la polyarthrite rhumatoïde**

Incidence de plus de 10%: augmentation des enzymes hépatiques 15 % et nausées et vomissements 10%.

Incidence de 3% à 10%: stomatite, thrombocytopénie.

Incidence de 1% à 3%: éruption cutanée, prurit, dermatite, alopecie, diarrhée, vertiges, leucopénie et pancytopenie.

### **Réactions indésirables lors du traitement du psoriasis**

Les taux de réactions indésirables signalés sont très similaires à ceux signalés lors des études sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Des plaques de psoriasis douloureuses font rarement leur apparition.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Les résultats hématologiques et biologiques anormaux sont abordés dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Suivis et tests en laboratoire**.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

Étant donné que ces réactions sont signalées sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés après la commercialisation du méthotrexate :

| <b>Classe de système d'organes</b>                  | <b>Effet indésirable</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                          | Infections (y compris septicémie fatale); 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 de l'infection à hépatite B; Aggravation de l'infection de l'hépatite C |
| Troubles du système sanguin et lymphatique          | Agranulocytose; pancytopénie; leucopénie; neutropénie; lymphadénopathie et syndrome lymphoprolifératif (y compris réversible); éosinophilie; anémie mégaloblastique; thrombose de la veine rénale; lymphome; anémie aplasique; hypogammaglobulinémie                                                                                                |
| Troubles du système nerveux                         | Hausse de la pression du liquide céphalorachidien; neurotoxicité; arachnoïdite; paraplégie; stupeur; ataxie; démence; étourdissements; paresthésie                                                                                                                                                                                                  |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Maladie pulmonaire interstitielle chronique; alvéolite; dyspnée; douleur thoracique; hypoxie; toux; épanchement pleural                                                                                                                                                                                                                             |
| Troubles gastro-intestinaux                         | Perforation intestinale; péritonite non infectieuse; glossite, nausée, pancréatite                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Troubles hépatobiliaires                            | Insuffisance hépatique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés      | Éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux; dermatite; pétéchie; nécrose au site d'injection                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                     |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Troubles de l'appareil locomoteur, des tissus conjonctifs et des os | Ostéonécrose                                                                                                                |
| Troubles rénaux et urinaires                                        | Protéinurie                                                                                                                 |
| Grossesse, puerpéralité et périnatalité                             | Mort fœtale, avortement                                                                                                     |
| Troubles de l'appareil reproducteur et des seins                    | Dysfonctionnement urogénital                                                                                                |
| Troubles d'ordre général et réactions au point d'injection          | Pyrexie; frissons; malaise; fatigue; réactions anaphylactiques; enflure/oedème à des points autres que le point d'injection |
| Troubles endocriniens                                               | Diabète                                                                                                                     |
| Troubles ophtalmologiques                                           | Cécité passagère/perte de vision                                                                                            |

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses graves**

L'emploi d'anesthésie par protoxyde d'azote et de méthotrexate est contre-indiqué (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets sur la fonction rénale** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

### **Aperçu**

Le méthotrexate rivalise avec les folates réduits pour le transport actif à travers la membrane cellulaire par le biais d'un processus de transport actif assuré par un seul transporteur. Une altération de la fonction rénale, ainsi que l'emploi concomitant de médicaments comme les acides organiques faibles qui subissent une sécrétion tubulaire, peut accroître, de façon marquée, les concentrations sériques de méthotrexate. Les études en laboratoire démontrent que le méthotrexate peut être déplacé de l'albumine plasmatique par divers composés, dont les sulfamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

### **Interactions avec d'autres médicaments**

*Les médicaments énumérés ci-dessous sont présentés en fonction des cas rapportés ou des études liés aux interactions médicamenteuses, ou des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction (p. ex. les médicaments énumérés dans les contre-indications).*

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

On ne doit pas administrer des AINS avant ou en même temps que de fortes doses de méthotrexate. Lors de l'administration concomitante d'AINS avec de fortes doses de méthotrexate, on a signalé une élévation et une prolongation des taux sériques de méthotrexate, entraînant des décès des suites de graves toxicités hématologiques (y compris dépression médullaire et anémie aplasique) et gastro-intestinales. On a rapporté que ces médicaments réduisaient la sécrétion tubulaire du méthotrexate dans le modèle animal et qu'ils pourraient accroître sa toxicité en augmentant les concentrations de méthotrexate.

La prudence s'impose lorsque des AINS et des salicylates sont administrés de manière

concomitante à de faibles doses de METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

Durant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec le méthotrexate, la possibilité d'une toxicité accrue avec l'utilisation concomitante d'AINS incluant les salicylates n'a pas été pleinement étudiée.

Malgré les interactions possibles, les études portant sur l'administration de méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde incluaient généralement l'usage concurrent d'un régime posologique constant d'AINS sans problème apparent.

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

L'utilisation du méthotrexate avec l'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, ou la sulfasalazine n'a fait l'objet d'aucune étude, mais pourrait augmenter la fréquence des effets indésirables.

### **Concentré de globules rouges**

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre en concomitance un concentré de globules rouges et METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Les patients recevant une perfusion de méthotrexate sur 24 heures et des transfusions subséquentes ont démontré une toxicité accrue, probablement en raison de concentrations sériques élevées et prolongées de méthotrexate.

### **Ciprofloxacine**

Le transport tubulaire rénal est diminué par la ciprofloxacine; l'emploi de METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ avec ce médicament doit donc être étroitement surveillé.

### **Radiothérapie**

Le méthotrexate donné en concomitance avec la radiothérapie peut accroître le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

### **Mercaptopurine**

Le méthotrexate accroît les taux plasmatiques de mercaptopurine. L'association de METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ et de mercaptopurine peut donc exiger un ajustement de la dose.

### **Léflunomide**

L'utilisation du méthotrexate en combinaison avec le léflunomide pourrait augmenter le risque de pancytopenie.

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

Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique et sa toxicité pourrait être augmentée en raison du déplacement créé par d'autres médicaments fortement liés comme la sulfonylurée, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides, certains antibiotiques, dont la pénicilline, la tétracycline, la pristnamycine, le probénécide et le chloramphénicol.

### **Probénécide**

Le probénécide réduit également les tubules rénaux; l'usage de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ en combinaison avec ce médicament devrait faire l'objet d'un suivi étroit.

### **Médicaments néphrotoxiques**

Bien qu'ils n'aient pas été étudiés, d'autres médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine pourraient en théorie augmenter la toxicité de méthotrexate en ralentissant son élimination.

### **Pénicilline et sulfamides**

La pénicilline et les sulfamides pourraient ralentir la clairance rénale de MÉTHOTREXATE SOUS- CUTANÉ; une toxicité hématologique et gastro-intestinale a été observée lors de leur usage en combinaison avec méthotrexate.

### **Antibiotiques à prise orale**

Les antibiotiques oraux comme la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre non absorbables pourraient réduire l'absorption intestinale de MÉTHOTREXATE SOUS- CUTANÉ ou interférer avec la circulation entéro-hépatique en inhibant la formation de la flore intestinale et la métabolisation du médicament par les bactéries. Par exemple : la néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption de méthotrexate, alors que la kanamycine en augmente l'absorption.

On signale rarement une augmentation de l'aplasie médullaire causée par le triméthoprim et le sulfaméthoxazole chez les patients recevant méthotrexate, probablement en raison de la réduction de la sécrétion tubulaire et de l'effet antifolique additionnel.

### **Théophylline**

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ pourrait réduire la clairance de la théophylline. La concentration de théophylline devrait être surveillée lors de l'usage concurrent avec MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

### **Vitamines**

Les préparations de vitamines contenant de l'acide folique ou ses dérivés pourraient réduire la réponse à l'administration générale de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique ou folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate notamment en ce qui concerne les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie et l'augmentation des enzymes hépatiques.

Avant la prise de suppléments de folates, il est conseillé de vérifier le taux de vitamines B<sub>12</sub> sérique, plus particulièrement chez les adultes âgées de plus de 50 ans, puisque l'administration de folates pourrait masquer les symptômes d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Les carences en folates pourraient augmenter la toxicité de méthotrexate.

### **Hépatotoxines**

Le potentiel d'augmentation de l'hépatotoxicité de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ lors de l'administration simultanée d'autres agents hépatotoxiques n'a pas été évalué. Par contre, une hépatotoxicité a été signalée dans certains cas. Par conséquent, les patients recevant un traitement concomitant de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ d'autres agents potentiellement hépatotoxiques (par exemple, léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, rétinoïdes) devraient être étroitement surveillés pour repérer un risque accru d'hépatotoxicité.

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

Faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients recevant des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). L'emploi concomitant des IPP et de fortes doses de méthotrexate devrait être évité, surtout chez les patients avec l'insuffisance rénale. Des rapports de cas et des études pharmacocinétiques parmi la population suggèrent que l'usage concomitant des IPPs comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole avec le méthotrexate (principalement à forte dose) pourrait accroître et prolonger la concentration sérique de méthotrexate ou d'hydrométhotrexate, son métabolite associé, ce qui pourrait entraîner une intoxication au méthotrexate. Dans deux des cas, l'élimination retardée du méthotrexate a été observée lorsqu'une forte dose était administrée conjointement aux IPP, mais n'a pas été observée lors de l'administration conjointe de méthotrexate et de ranitidine. Cependant, aucune étude officielle d'interaction médicamenteuse avec la ranitidine n'a été effectuée.

### **Amiodarone**

L'administration d'amiodarone chez les patients recevant du méthotrexate pour le traitement du psoriasis a provoqué des lésions cutanées ulcérées.

### **Diurétiques**

Une aplasie médullaire et une diminution de la concentration sérique de folates ont été signalées lors de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.

### **PUVA-thérapie**

Des cas de cancer de la peau ont été signalés chez les patients atteints de psoriasis recevant un traitement de PUVA-thérapie conjointement au méthotrexate (méthoxalène et lumière ultraviolette).

### **Protoxyde d'azote**

L'emploi d'anesthésie par protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, résultant en toxicité accrue, comme en stomatite et en myélosuppression grave imprévisible, en neurotoxicité (avec l'administration intrathécale de méthotrexate) et en néphrite (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Effets sur la fonction rénale**). En cas de coadministration accidentelle, cet effet peut être réduit par l'emploi de leucovorine comme médicament de secours.

### **Interactions médicament-aliment**

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est diminuée par la nourriture et plus particulièrement les produits laitiers.

### **Interactions médicament-mode de vie**

La consommation d'alcool avec METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas été spécifiquement étudiés.

Le méthotrexate peut entraîner des effets indésirables comme des vertiges et de la fatigue, ce qui peut altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

### *Considérations posologiques*

Les produits médicamenteux à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter toute particule ou décoloration avant l'administration, chaque fois que la solution et le récipient le permettent.

L'élimination du méthotrexate est ralentie chez les patients présentant une distribution liquidienne dans le troisième espace (ascites, épanchement pleural). Ces patients nécessitent un suivi minutieux en matière de toxicité, auquel cas une réduction de la dose ou l'interruption du traitement au méthotrexate seraient indiquées.

### *Dose recommandée et modification de la posologie*

#### **Psoriasis**

Schémas posologiques de départ recommandés

- Schéma posologique sous-cutané hebdomadaire unique : 7,5 à 25 mg par semaine jusqu'à l'obtention de la réponse désirée.

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine.

La posologie de chaque schéma peut être graduellement modifiée pour obtenir une réponse clinique optimale; on ne devrait normalement pas dépasser 25 mg / semaine.

Lorsqu'une réponse clinique optimale est obtenue, le schéma posologique devrait être réduit à la quantité la plus petite de médicament pour la plus grande période de repos. L'utilisation de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ pourrait permettre le retour aux traitements topiques conventionnels, ce qui devrait être encouragé.

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

Schémas posologiques de départ recommandés

- Schéma posologique sous-cutané hebdomadaire unique : 7,5 à 25 mg par semaine jusqu'à l'obtention de la réponse désirée.

La posologie de chaque schéma peut être graduellement modifiée pour obtenir une réponse clinique optimale; la dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**. Selon l'activité de la maladie et le seuil de tolérance du patient, la dose initiale pourrait être augmentée de manière graduelle par intervalles de 2,5 mg par semaine. On ne devrait généralement pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg.

La réponse au traitement débute généralement entre trois à six semaines après le début du traitement et peut continuer à s'améliorer durant 12 semaines ou plus. Lors de l'atteinte du résultat thérapeutique voulu, le schéma posologique devrait être réduit graduellement à la dose d'entretien efficace la plus faible.

### Populations particulières

**Insuffisance rénale :** Le méthotrexate est excrété en grande partie par les reins, donc, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir l'accumulation du médicament. Le tableau ci-dessous fournit les doses de départ recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster davantage la posologie en raison de la grande variabilité pharmacocinétique entre les sujets. MÉTHOREXATE SOUS-CUTANÉE est contre-indiquée chez les patients atteints de grave insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Tableau 5 : Ajustements de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale

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

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Enfants).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** En raison d'une diminution de la fonction hépatique et rénale, ainsi que des réserves réduites de folates chez les personnes âgées, on doit envisager des doses relativement faibles (surtout pour les indications d'arthrite rhumatoïde et de psoriasis) et ces patients devraient être surveillés étroitement pour déceler tout signe précoce de toxicité. Voir le Tableau 5 pour les doses réduites chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### Administration

MÉTHOREXATE SOUS-CUTANÉE est injectée une fois par semaine.

MÉTHOREXATE SOUS-CUTANÉE doit être prescrite uniquement par des médecins expérimentés dans l'emploi du méthotrexate et qui comprennent bien les risques associés au traitement par le méthotrexate.

Normalement, le méthotrexate est administré par le professionnel de la santé. Le médecin traitant peut, dans certains cas où il le juge approprié, déléguer l'administration sous-cutanée au patient lui-même ou au soignant. Dans ces cas, les patients ou soignants doivent recevoir une formation adéquate sur comment préparer et administrer correctement MÉTHOREXATE SOUS-CUTANÉE.

La première injection de MÉTHOREXATE SOUS-CUTANÉE devrait tout au moins être administrée sous la surveillance directe d'un médecin.

La solution MÉTHOREXATE SOUS-CUTANÉE devrait être de couleur jaune à brune, limpide

et sans particules. Inspecter visuellement MÉTHOREXATE SOUS-CUTANÉE pour y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration. N'utilisez pas MÉTHOREXATE SOUS-CUTANÉE si le sceau est brisé.

### **Dose oubliée**

Si une dose prévue est oubliée, communiquez avec votre médecin pour les instructions à suivre.

## **SURDOSAGE**

Interrompre ou réduire l'usage du médicament au moindre signe d'ulcération ou de saignement, de diarrhée ou d'une dépression marquée du système hématopoïétique. L'usage de la leucovérine est indiqué pour diminuer la toxicité et pour contrecarrer les effets d'un surdosage de méthotrexate administré par erreur. L'administration de leucovérine devrait être effectuée le plus rapidement possible. Plus l'intervalle entre l'administration de méthotrexate et de la leucovérine s'agrandit, moins cette dernière sera efficace pour contrecarrer les effets de la toxicité. La surveillance du taux de méthotrexate sérique est essentielle pour déterminer la dose et la durée optimale de l'administration de la leucovérine.

En cas de surdosage majeur, une hydratation et une alcalinisation urinaire pourraient être indiquées pour prévenir la précipitation du méthotrexate et / ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Généralement, il n'a pas été prouvé que l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale pouvait améliorer l'élimination du méthotrexate. Cependant, une clairance efficace du méthotrexate a été signalée lors du recours à l'hémodialyse intermittente critique à l'aide d'un dialyseur à haut débit.

Des rapports de cas ont été publiés concernant le recours à un traitement par carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse pour accélérer la clairance du méthotrexate en cas de surdosage.

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

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

### **Mode d'action**

Le méthotrexate est un antagoniste du folate.

Le méthotrexate démontre une activité immunodépressive. Cela pourrait être causé par l'inhibition de la multiplication des lymphocytes. Les mécanismes d'action du médicament dans le cadre de la gestion de la polyarthrite rhumatoïde sont inconnus, bien que les mécanismes suggérés incluent les effets immunosuppresseurs et / ou anti-inflammatoires.

Dans le cas du traitement du psoriasis, le taux de production des cellules épithéliales de la peau augmente de manière plus significative que pour la peau normale. Cette différence en matière de taux de prolifération constitue la base de l'utilisation du méthotrexate pour maîtriser le psoriasis.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

Le méthotrexate est généralement complètement absorbé après administration parentérale, et après injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales surviennent en 30 à 60 minutes.

### **Distribution :**

Le méthotrexate sérique est environ 50 % lié aux protéines. Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution initial est d'environ 0,18 L / kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,4 à 0,8 L / kg (40 % à 80 % du poids corporel). Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration orale ou parentérale.

### **Métabolisme :**

Après son absorption, le méthotrexate est métabolisé par le foie et les cellules sous forme de polyglutamate, qui peut être reconverti en méthotrexate par les enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et thymidylate synthase. Des petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pour de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses normalement prescrites. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de 3 à 5 fois moins élevée que celle de son composé d'origine. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après l'administration par voie orale.

### **Excrétion :**

L'excrétion rénale est la voie d'élimination principale et dépend de la dose et de la voie d'administration. L'excrétion des doses quotidiennes uniques est effectuée par les reins, pour une quantité de 80 % à 90 % dans les 24 premières heures. Les doses quotidiennes répétées entraînent des concentrations sériques plus élevées et une certaine rétention du méthotrexate pour chaque période de 24 heures, ce qui peut causer une accumulation du médicament dans les tissus. Les cellules du foie semblent retenir une certaine quantité du médicament durant de longues périodes, même après une dose unique. Le méthotrexate est retenu en présence d'une atteinte de la fonction rénale et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les tissus dans de telles conditions. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration orale ou parentérale.

La demie-vie terminale signalée du méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures pour les patients qui reçoivent un traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Le taux de clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement à de fortes doses.

## **Affections et populations particulières**

### **Femmes qui allaitantes :**

Le méthotrexate a été détecté dans le lait maternel humain et son usage est contre-indiqué durant l'allaitement. Le plus haut rapport de concentration lait maternel-plasma atteint était de 0,08 pour 1.

**Insuffisance rénale :** Puisque l'excrétion rénale du méthotrexate est la principale voie d'élimination avec 80 % à 90 % des doses quotidiennes uniques de méthotrexate excrétées par les reins en dedans de 24 heures, en présence d'une fonction rénale altérée, le méthotrexate est retenu et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les cellules tissulaires. Ainsi, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir une accumulation du médicament.

**Insuffisance hépatique :** L'excrétion hépatique du méthotrexate est une voie d'élimination mineure. Toutefois, les cellules hépatiques semblent retenir certaines quantités du médicament pour de longues périodes, même après une seule dose thérapeutique. Une attention particulière est indiquée en présence de lésions hépatiques préexistantes ou d'insuffisance de la fonction hépatique.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver dans un endroit sécuritaire hors de la portée des enfants.

Conserver MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ entre 15 et 25 °C. Conserver à l'écart de la chaleur et dans sa boîte extérieure pour le protéger de la lumière. Éviter le gel. Toute solution inutilisée devrait être éliminée.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **Généralités :**

Les individus en contact avec ce médicament ou qui travaillent dans un milieu où il est utilisé pourraient être exposés à ces agents dans l'air ou par contact direct avec des objets contaminés. Il est possible de réduire les effets potentiels sur la santé en suivant les procédures institutionnelles, les directives publiées et la réglementation locale pour la préparation, l'administration, le transport et l'élimination des médicaments dangereux.

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

De bonnes pratiques médicales minimiseront l'exposition des personnes impliquées dans la manipulation fréquente du médicament comme indiqué ci-dessous :

### **Manipulation :**

Le méthotrexate n'a pas de propriétés vésicantes et ne démontre pas de toxicité aiguë lorsqu'il entre en contact avec la peau ou les muqueuses. Cependant, les personnes qui doivent manipuler ce médicament devraient éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules en suspension dans l'air. En cas de contamination, la zone affectée doit être rincée immédiatement avec beaucoup d'eau.

Tout membre du personnel en soins de santé ou toute soignante qui serait enceinte ou qui

allaiterait ne devrait ni manipuler ni administrer MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

## **FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ (méthotrexate injectable) 50 mg / ml (sous forme de méthotrexate sodique) est offert en seringues USP de type I en verre préremplies à usage unique. Les ingrédients non médicinaux incluent le chlorure de sodium, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour l'injection.

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est une solution limpide, jaune-brun sans particules. MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est offert comme suit (la boîte et les prises pour les doigts de la seringue sont codées de la même couleur):

- \* Seringue de 1 ml contenant 0,15 ml de solution injectable équivalent à 7,5 mg de méthotrexate (gris).
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,2 ml de solution injectable équivalent à 10 mg de méthotrexate (vert clair).
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,25 ml de solution injectable équivalent à 12,5 mg de méthotrexate (bleu clair)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,3 ml de solution injectable équivalent à 15 mg de méthotrexate (violet)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,35 ml de solution injectable équivalent à 17,5 mg de méthotrexate (rose)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,4 ml de solution injectable équivalent à 20 mg de méthotrexate (rouge)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,45 ml de solution injectable équivalent à 22,5 mg de méthotrexate (vert foncé)
- \* Seringue de 1 ml contenant 0,5 ml de solution injectable équivalent à 25 mg de méthotrexate (bleu foncé)

Toutes les seringues sont offertes en boîtes de 1 ou 4 seringues USP de type I en verre préremplies à usage unique comportant des aiguilles d'injection intégrées (calibre 27, ½ pouce, en acier inoxydable).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

**Nom propre :** Méthotrexate

**Nom chimique :** Méthotrexate

Acide (N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridiny)méthyl]méthylamino]benzoyl]-L-glutamique

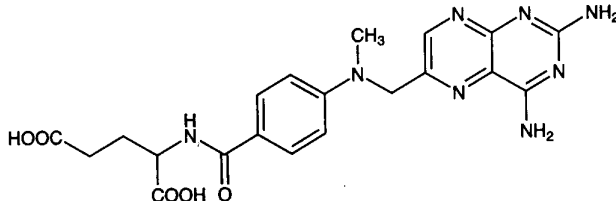
Améthoptérine

Acide 4-amino-4-déoxy-10-méthylptéroyl-L-glutamique

Acide 4-amino-10-méthylfolique

**Formule et masse moléculaires :**  $C_{20}H_{22}N_8O_5$  (454,45 g / mol)

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :**

Forme physique : poudre cristalline 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 équivalents à au moins 94,0 % de  $C_{20}H_{22}N_8O_5$  calculé selon la base anhydre. La solution parentérale est préparée à l'aide du sel sodique, mais l'activité est toujours exprimée selon l'acide.

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

Remarque : le méthotrexate sodique est formé sur place durant le processus de fabrication du médicament.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique chez l'humain

#### **Absorption**

Le méthotrexate est généralement complètement absorbé après injection par voie parentérale. Après l'injection intramusculaire, la concentration sérique maximale est atteinte en 30 à 60 minutes.

#### **Distribution**

Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution initial est d'environ 0,13 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 se trouve en concurrence avec des folates réduits en matière de transport actif à travers les membranes par un processus de transport à un seul vecteur. À des concentrations sériques micromolaires supérieures à 100, la diffusion passive devient une voie importante par laquelle on peut obtenir des concentrations intracellulaires efficaces. Le méthotrexate sérique est environ 50 % lié aux protéines. Des études menées en laboratoire démontrent qu'il peut être déplacé de l'albumine sérique par différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne.

Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration par voie parentérale.

Chez les chiens, les concentrations de liquide synovial après l'administration orale étaient plus élevées dans les articulations inflammées que dans les articulations saines. Bien que les salicylates n'aient pas inhibé la pénétration, le traitement antérieur à la prednisone a ramené le taux de pénétration du médicament dans les articulations enflammées à celui mesuré dans les articulations saines.

#### **Métabolisme :**

Après son absorption, le méthotrexate est métabolisé par le foie et les cellules sous forme de polyglutamate, qui peut être reconverti en méthotrexate par les enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et thymidylate synthase. Des petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pour de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules et les tissus. Une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses normalement prescrites. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de 3 à 5 fois moins élevée que celle de son composé d'origine. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après l'administration par voie orale.

#### **Demie-vie**

La demie-vie terminale signalée du méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures pour les patients qui reçoivent un traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde.

## **Excrétion**

L'excrétion rénale est la voie d'élimination principale et dépend de la dose et de la voie d'administration. En cas d'administration intraveineuse, 80 % à 90 % de la dose administrée sont excrétés inchangés dans les 24 heures. L'excrétion biliaire est limitée, ne correspondant qu'à 10 % ou moins de la dose administrée. La recirculation entéro-hépatique du méthotrexate a été proposée.

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire en raison de la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients atteints de psoriasis recevant des doses entre 7,5 et 30 mg. Une insuffisance rénale ainsi que l'emploi simultané d'autres médicaments, comme des acides organiques faibles font aussi l'objet d'une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter les concentrations sériques de méthotrexate de manière significative. Une corrélation excellente a été remarquée entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

Le taux de clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement à de fortes doses. On a identifié le ralentissement de la clairance du médicament comme l'un des principaux facteurs responsables de sa toxicité. On a supposé que la toxicité du méthotrexate en ce qui concerne les tissus normaux dépendrait davantage de la durée de l'exposition au médicament que de la concentration sérique maximale. Lorsqu'un patient présente un ralentissement de l'élimination du médicament causé par une atteinte de la fonction rénale, un épanchement dans un troisième espace ou une autre raison, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent demeurer élevées durant une période prolongée.

Le potentiel de toxicité entraîné par le ralentissement de l'excrétion du médicament est réduit par l'administration de leucovorine calcique pendant la phase finale de l'élimination plasmatique du méthotrexate.

## **TOXICOLOGIE**

La toxicité aiguë ( $DL_{50}$ ) du méthotrexate chez les souris est de 65 à 70 mg / kg par voie intraveineuse et de 45 à 90 mg / kg par voie intrapéritonéale

La toxicité orale aiguë ( $DL_{50}$ ) chez les rats est de 317 mg / kg; et de 58 mg / kg par voie sous-cutanée et de 80 à 464 mg / kg par voie intrapéritonéale.

Une étude de 22 mois sur le potentiel cancérigène chez les rats a démontré que des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg / kg / jour de méthotrexate données cinq jours par semaine aux deux semaines n'avait que peu ou pas d'effet. On en a conclu que le méthotrexate ne semble pas avoir d'effet toxique lorsque des doses habituellement mortelles sont administrées selon un schéma posologique intermittent comportant une période de repos de neuf jours. Par exemple, une dose quotidienne de 0,4 mg / kg est normalement mortelle chez les chiens et les rats lorsqu'elle est administrée durant au plus deux semaines; lorsque l'on administre des doses de 0,5 mg / kg et de 0,4 mg / kg respectivement, cinq jours par semaine aux deux semaines durant trois mois pour les chiens et dix mois pour les rats, on a constaté que ces doses n'entraînaient pratiquement aucune toxicité.

Le méthotrexate est souvent employé en milieu clinique en doses presque toxiques entraînant une grave diminution de toutes les composantes cellulaires sanguines. Une surveillance constante est recommandée et les signes d'ulcération gastro-intestinale et de saignement, incluant les saignements buccaux, d'aplasie médullaire, plus particulièrement des globules blancs, ainsi que l'alopécie sont des signes de toxicité. En général, la toxicité est directement proportionnelle à la dose et à la durée d'exposition au méthotrexate.

La toxicité causée par le méthotrexate à la moelle osseuse et à l'épithélium gastro-intestinal ne dépend pas tant de la dose que de la durée de l'exposition de ces organes au médicament et de sa concentration extracellulaire (plasmatique). En ce qui concerne la moelle osseuse et le tractus gastro-intestinal, on a déterminé que le facteur de temps critique était de 42 heures et que la concentration plasmatique critique était de  $2 \times 10^{-8}$  mol. On doit surpasser ces deux facteurs pour remarquer l'effet toxique sur ces organes.

Les doses de méthotrexate entraînant une hausse de la concentration plasmatique au-dessus de  $2 \times 10^{-8}$  mol durant plus de 42 heures seront toxiques autant pour la moelle osseuse que pour le tractus gastro-intestinal. On peut réduire cette toxicité à l'aide d'une administration appropriée de leucovorine calcique.

Le méthotrexate peut être hépatotoxique, particulièrement à fortes doses durant un traitement prolongé. Des cas d'atrophie hépatique, de nécrose, de cirrhose, de stéatose hépatique et de fibrose périporte ont été signalés.

## **RÉFÉRENCES**

### **Chimiothérapie pour le psoriasis**

1. Roenigk HH Jr, Maibach HI, et Weinstein GD. Use of Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1972; 105:363-365.
2. Roenigk HH Jr, Bergfeld WF, et Curits GH. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses. Arch Derm. 1969; 99:86-93.
3. Rees RB, Bennett JH, Maibach HI, et Arnold HL. Methotrexate for Psoriasis. Arch Derm. 1971; 103:33-38.
4. Roenigk HH Jr, Maibach HI, et Weinstein GD. Methotrexate Therapy for Psoriasis. Arch Derm. 1973; 108:35.
5. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. JAMA. 1973; 225:334-12.
6. McDonald CJ et Bertino JR. Parenteral Methotrexate in Psoriasis. Arch Derm. 1969; 100:655-668.
7. Weinstein GD. Methotrexate for Psoriasis. Dermatology Digest. 1973; 12:49-53.
8. Weinstein GD et Velasco J. Selective Action of Methotrexate on Psoriatic Epidermal Cells. J of Investigative Dermatology. 1972; 59:121-127.
9. Coe RO et Bull FE. Cirrhosis Associated with Methotrexate Treatment of Psoriasis. JAMA. 1968; 206:1515-1520.
10. Weinstein CD, et coll. Cooperative Study. Psoriasis-Liver Methotrexate Interactions. Arch Derm. 1973; 108:36-42.
11. Pearce HP et Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: An early sign of Methotrexate toxicity. Am Acad Dermatol. 1996; 35:835-838.

### **Interactions avec les AINS**

12. Adams JD et Hunter GA. Drug interaction in psoriasis. Aust J Derm. 1976; 17:3940.
13. Bloom EJ, et coll. Delayed clearance (CL) of Methotrexate (MTX) associated with antibiotics and anti-inflammatory agents. Extrait, Clin Res. 1986; 34, No. 2:560A.
14. Daly H. et coll. Interaction between Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1986; 557.
15. Daly H, et coll. Methotrexate toxicity precipitated by azapropazone. Br J Derm. 1986;

114:733-735.

16. Doolittle GC, et coll. Early-onset pancytopenia in two patients with rheumatoid arthritis receiving low-dose Methotrexate. *Extrait 15C, Art. Rheum* 1987; 30:S19, 1 Suppl.
17. Ellison NM, et 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.
18. Gabrielli A, et coll. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lettre, Br Med J.* 1987; 294:776.
19. Maiche AI. Acute renal failure due to concomitant action of Methotrexate and Indomethacin. *Lettre, Lancet.* 1986; 1390.
20. Mandel MA. The synergistic effect of salicylates on Methotrexate toxicity. *Plastic and Reconstructive Surg.* 1976; 733-737.
21. Singh RR, et coll. Fatal interaction between Methotrexate and Naproxen. *Lettre, Lancet.* 1986; 1390.
22. Thyss A, et coll. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between Methotrexate and Ketoprofen. *Lancet.* 1986; 256-258.

### **Interactions avec la radiothérapie**

23. Turner SL, et coll. 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**

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

### **Général**

25. Kremer JM, et coll. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis & Rheumatol.* 1994; 37(3):316-328.
26. Goodman TA, et coll. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1994; 20(2):513-28.
27. Tett SE, et coll. Use of Methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. *Drugs & Aging.* 1996; 9(6):458-71.

28. Said S, et coll. Systemic treatment: Methotrexate. Clinics in Dermatology. 1997; 15(5):781-97.
29. Evans WE, et coll. Applied Pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring, 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver WA, 1992.
30. Green JA, et coll. Drug interactions with cytotoxic agents. Cancer Topics. 1990; 7(11); 126-128.
31. Nierenberg W, et coll. Toxic reaction to Methotrexate in a patient receiving penicillin and furosemide: a possible interaction. Arch-Dermatol. 1983; 119(6): 449-50.
32. Squire EN, et coll. Unexpected adverse effects of Methotrexate (MTX) when used in the treatment of steroid-dependent asthma. Ann Allergy-Asthma-Immunol. 1996; 76(1):106 (Abs).
33. Glynn Barnhart AM, et coll. Effect of low-dose Methotrexate on the deposition of glucocorticoids and theophylline. J Allergy Clin Immunol. 1991; 88(2):180-86.
34. Glynn Barnhatt AM, et coll. Effect of Methotrexate on prednisolone and theophylline pharmacokinetics. Pharmacotherapy. 1990; 10(3):255.
35. <sup>Pr</sup>METOJECT™ SOUS-CUTANÉ, 50 mg/ml méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique), Numéro de contrôle : 234144, Monographie de produit, Medexus Inc., (le 20 octobre 2020)

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ Méthotrexate Injectable BP

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation du méthotrexate pour la vente au Canada et s'adresse en particulier aux consommateurs. Le présent feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements concernant MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant le médicament.

#### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ appartient à une catégorie de médicaments connue sous le nom d'immunosuppresseurs. On l'emploie pour traiter le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde.

##### Effets de ce médicament :

Dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate agit sur les cellules inflammées à l'origine de l'enflure des articulations. Le traitement par MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est employé pour maîtriser le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde sans toutefois guérir ces maladies. Ce médicament peut cependant toucher certaines cellules saines.

Communiquez avec votre médecin si vous avez des questions concernant les raisons pour lesquelles il vous a prescrit ce médicament.

##### Circonstances selon lesquelles l'utilisation de ce médicament est déconseillée :

**Ne prenez pas MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ si :**

- Vous êtes allergique au méthotrexate ou à toute composante du médicament (consulter la section concernant les ingrédients non médicinaux).
- Vous souffrez de troubles sanguins incluant :
  - des saignements causés par un manque de cellules sanguines que l'on appelle les plaquettes.
  - un faible taux de fer (anémie).
- Vous avez un trouble immunitaire comme le SIDA (syndrome d'immunodéficience) ou le VIH, le virus à l'origine du SIDA.
- Souffrez d'une infection.
- Vous souffrez d'un trouble hépatique
- Vous souffrez d'un trouble rénal grave.
- Vous souffrez d'alcoolisme ou de maladie du foie causée par l'alcool.
- Vous avez des ulcères d'estomac.
- Vous souffrez d'inflammation ou de saignements

rectaux avec douleurs abdominales et diarrhée (colite ulcéreuse).

- Vous êtes enceinte (voir la section « Grossesse et fertilité »).
- Vous allaitez (voir la section « Grossesse et fertilité »).
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous allez recevoir une anesthésie générale par protoxyde d'azote, également connu en tant que gaz hilarant.

##### Ingrédient médicinal :

Méthotrexate (meth-o-TREX-ate).

##### Ingrédients non médicinaux :

Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

##### Formes posologiques :

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ (méthotrexate injectable) 50 mg / ml (sous forme de méthotrexate sodique) est offert en seringues préremplies à usage unique.

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est offert en 8 doses, codées par couleur comme suit :

| Seringue préremplie                                                                            | Code couleur |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Seringue de 1 ml contenant 0,15 ml de solution injectable équivalent à 7,5 mg de méthotrexate  | Gris         |
| Seringue de 1 ml contenant 0,2 ml de solution injectable équivalent à 10 mg de méthotrexate    | Vert clair   |
| Seringue de 1 ml contenant 0,25 ml de solution injectable équivalent à 12,5 mg de méthotrexate | Bleu clair   |
| Seringue de 1 ml contenant 0,3 ml de solution injectable équivalent à 15 mg de méthotrexate    | Violette     |
| Seringue de 1 ml contenant 0,35 ml de solution injectable équivalent à 17,5 mg de méthotrexate | Rose         |
| Seringue de 1 ml contenant 0,4 ml de solution injectable équivalent à 20 mg de méthotrexate    | Rouge foncé  |
| Seringue de 1 ml contenant 0,45 ml de solution injectable équivalent à 22,5 mg de méthotrexate | Vert foncé   |
| Seringue de 1 ml contenant 0,5 ml de solution injectable équivalent à 25 mg de méthotrexate    | Bleu foncé   |

Toutes les seringues sont offertes en boîtes de 1 ou 4 seringues USP de type I en verre préremplies à usage unique avec des aiguilles d'injection intégrées. La boîte et les prises pour les doigts sur la seringue sont codées de la même couleur.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ doit être prescrit par un médecin qui a l'expérience avec l'utilisation du méthotrexate.

- Vous ne devriez pas planifier d'avoir enfants lorsque vous prenez MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ ou durant une certaine période après l'interruption du traitement. (Consultez votre médecin pour davantage de renseignements.). Employez un moyen de contraception fiable pour éviter la grossesse.
- MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ **ne doit être pris qu'une fois par semaine**. Les erreurs de dosage de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ peuvent provoquer des réactions toxiques graves pouvant entraîner la mort.

### Avant d'utiliser ce médicament

Avant d'amorcer un traitement avec MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ, vous devriez consulter votre médecin à propos des bienfaits et des risques associés à l'utilisation de ce médicament.

Vous et votre médecin devez décider ensemble si vous prendrez MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Lorsque vous décidez de prendre un médicament, il faut tenir compte des éléments suivants:

#### Allergies:

- Avisez votre médecin si vous avez eu une réaction inhabituelle ou allergique au méthotrexate.

#### Grossesse:

- Dites à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous planifiez concevoir. N'utilisez pas METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ pendant la grossesse ou si vous tentez de concevoir. Le méthotrexate peut causer des malformations congénitales, être nocif pour le fœtus ou provoquer une fausse couche. Il est associé aux malformations du crâne, du visage, du cœur et des vaisseaux sanguins, du cerveau et des membres. Il est donc très important de ne pas administrer de méthotrexate aux patientes enceintes ou aux patientes qui planifient une grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, toute possibilité de grossesse doit être exclue par les mesures appropriées, p. ex. test de grossesse avant d'initier le traitement.
- Vous devez éviter de devenir enceinte pendant le traitement par le méthotrexate et pendant au moins 6 mois à un an après la fin du traitement en utilisant une méthode de contraception fiable pendant tout ce temps. Si vous tombez enceinte lorsque vous prenez METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte, parlez-en à votre médecin immédiatement. On devrait vous

conseiller concernant le risque d'effets nocifs du traitement sur l'enfant.

- Si vous souhaitez devenir enceinte, vous devriez consulter votre médecin, qui vous référerait peut-être pour recevoir des conseils d'experts avant l'instauration du traitement.

Le méthotrexate affecte temporairement le sperme et la production d'ovules.

#### Fertilité masculine

- Le méthotrexate peut provoquer une mutation génétique. Le méthotrexate peut affecter la production de spermatozoïdes et potentiellement causer des malformations congénitales. Vous devez donc éviter d'engendrer un enfant ou de faire de dons de sperme pendant votre traitement par le méthotrexate et pendant au moins 6 mois à un an après la fin du traitement.

#### Allaitement:

- Cessez d'allaiter avant et pendant le traitement par METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

#### Enfants:

- MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ n'est pas destiné aux enfants.

#### Personnes âgées:

- Les effets secondaires sont plus susceptibles d'apparaître chez les aînés, qui sont généralement plus sensibles aux effets de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

#### Autres médicaments:

- Lorsque vous prenez MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ, il est important d'informer votre médecin de la prise de tout autre médicament d'ordonnance ou en vente libre. Vous devriez également lui mentionner si vous avez subi des traitements de radiothérapie ou de chimiothérapie et si vous buvez de l'alcool.

#### Autres troubles médicaux :

La présence d'autres troubles médicaux pourrait avoir des répercussions sur l'utilisation de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Avisez votre médecin si vous avez d'autres problèmes médicaux, plus particulièrement les affectations suivantes :

- Alcoolisme (ou antécédents)
- Varicelle (incluant une exposition récente) ou zona
- Colite
- Maladie du système immunitaire
- Goutte (ou antécédents)
- Pierres aux reins (ou antécédents)
- Infection
- Blocage intestinal
- Maladie rénale
- Si vous êtes déshydraté ou si vous présentez de la

sudation, de la diarrhée ou des vomissements excessifs.

- Maladie du foie, incluant une infection au virus de l'hépatite B ou C
- Aphtes ou inflammation buccale
- Ulcères d'estomac

#### Précautions à prendre lors de l'utilisation de ce médicament

Il est très important que votre médecin fasse état de vos progrès lors de visites régulières pour s'assurer que le médicament fonctionne adéquatement et pour effectuer un suivi en cas d'effets indésirables.

Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. L'alcool peut augmenter les risques d'atteinte au foie.

Certains patients prenant MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ pourraient être plus sensibles à la lumière qu'à l'habitude. Évitez l'exposition au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire jusqu'à ce que vous sachiez comment votre corps réagit au soleil, surtout si vous avez tendance à brûler facilement.

Vous ne devriez pas recevoir certains types de vaccins durant votre traitement par MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Parlez-en à votre médecin. Évitez tout contact avec les personnes ayant reçu le vaccin oral anti-polio durant au moins six semaines. Ne vous approchez pas et ne demeurez pas dans la même pièce que ces personnes durant trop longtemps. Si c'est impossible, portez un masque pour couvrir votre nez et votre bouche.

Des effets secondaires comme des étourdissements et de la fatigue pourraient altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie. Vous devriez éviter ces activités. Veuillez consulter votre médecin en cas d'inquiétude.

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ peut abaisser temporairement la quantité de globules blancs dans votre sang, augmentant ainsi vos chances de développer une infection. Il peut également abaisser le nombre de plaquettes, qui sont nécessaires pour la coagulation adéquate du sang. Si cela se produit, vous devrez prendre certaines précautions, surtout si vos valeurs sont basses, pour réduire le risque d'infection ou de saignement :

- Si possible, évitez les gens souffrant d'infections. Consultez immédiatement votre médecin si vous pensez développer une infection, si vous faites de la fièvre ou avez des frissons, si vous toussiez ou avez la voix enrouée, si vous avez mal dans le bas du dos ou sur le côté ou si vous avez de la difficulté à uriner.
- Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez des saignements et des ecchymoses inhabituels, si vos selles sont noires et visqueuses, s'il y a du sang dans votre urine ou vos selles ou si

vous avez des points rouges sur la peau.

- Faites preuve de prudence lors de l'utilisation de votre brosse à dents régulière, de soie dentaire ou de cure-dents. Consultez votre médecin avant toute intervention dentaire.
- Ne touchez pas vos yeux ou le dedans de votre nez à moins de vous avoir lavé les mains.
- Faites attention de ne pas vous couper lorsque vous utilisez des objets tranchants comme des ciseaux ou un rasoir.
- Évitez les sports de contact ou les situations dans lesquelles vous pourriez vous blesser ou vous causer des ecchymoses.

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

#### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Ne prenez pas METHOTREXATE SOUS-CUTANÉ si vous devez recevoir une anesthésie par protoxyde d'azote, également appelé gaz hilarant. Utilisés ensemble, ils peuvent causer :

- Myélosuppression (une pathologie voulant que la moelle osseuse ne produit pas suffisamment de cellules sanguines),
- Ulcères buccaux,
- Inflammation de la bouche,
- Inflammation des reins,
- Lésions du système nerveux

Informez votre médecin et votre pharmacien de tout médicament d'ordonnance ou en vente libre que vous prenez. MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ pourrait interagir avec d'autres médicaments tels que :

- l'acide acétylsalicylique (ASA) et autres analgésiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), tels que l'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine
- certains antibiotiques (y compris la ciprofloxacine, pénicilline, la tétracycline, chloramphénicol, pristnamycine, vancomycine, néomycine, kanamycine, nystatine, polymyxine B, triméthoprime / sulfaméthoxazole les sulfamides et les médicaments antipaludiques comme la pyriméthamine)
- certains traitements contre l'épilepsie
- certains traitements contre le cancer
- certains vaccins
- certains médicaments employés pour réduire le

- cholestérol (incluant la cholestyramine)
- l'azathioprine (employée pour éviter le rejet d'organe après la transplantation)
- la cytarabine (employée dans le traitement de la leucémie)
- le leflunomide (employé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde)
- la mercaptopurine (employée dans le traitement de la leucémie)
- l'anesthésie par protoxyde d'azote
- le probénécide (employé dans le traitement de la goutte)
- les médicaments rétinoïdes (employés dans le traitement de l'acné)
- la sulfonilurée (employée dans le traitement du diabète)
- la théophylline (employée dans le traitement de l'asthme)
- l'acide folique
- les phénytoïnes
- les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'acide en lien avec les problèmes gastriques. Parmi les IPP, on compte l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole)
- l'amiodarone (employé dans le traitement de l'arythmie cardiaque)
- le triamtérène (diurétique ou « pilule d'eau »)
- la PUVA-thérapie (employée pour traiter les troubles cutanés)

Il est très important d'aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, incluant les médicaments en vente libre. Il se pourrait que vous deviez modifier la dose de votre médicament ou que vous deviez le remplacer.

Avisez tout médecin traitant que vous prenez MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

Si vous n'avez pas informé votre docteur ou votre pharmacien à propos des médicaments énumérés ci-dessus, avisez-les avant de prendre MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

#### UTILISATION ADÉQUATE DE CE MÉDICAMENT

Prenez MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ exactement comme prescrit par 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 pourrait augmenter vos risques de souffrir d'effets secondaires, alors qu'en prendre trop peu pourrait entraver l'amélioration de votre état.

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ est injecté sous la peau par ou sous la surveillance d'un professionnel de la

santé **une fois par semaine** seulement.

Au début de votre traitement, MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ sera injecté par votre professionnel de la santé. Votre médecin peut décider que vous pouvez apprendre à vous injecter vous-même MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ sous la peau et, vous expliquer ou à votre soignant, comment injecter MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

**N'essayez pas d'injecter MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ jusqu'à ce que vous ou votre soignant ayez reçu une formation appropriée et soyez à l'aise avec la procédure. Posez toutes les questions que vous pourriez avoir à votre professionnel de la santé. Votre première auto-injection de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ doit être effectuée avec votre médecin. Utilisez toujours du MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a montré. Lire toutes les INSTRUCTIONS D'UTILISATION à chaque fois avant d'injecter du MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.**

Les agents de santé ou les soignants qui sont enceintes ou qui allaitent ne doivent pas manipuler et / ou injecter MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

Chaque seringue de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ n'est destinée qu'à un usage unique. Il doit être jeté après utilisation dans un contenant pour objets tranchants (voir Figure L).

Contactez votre médecin si vous remarquez une rougeur, un gonflement, une chaleur ou un suintement au site d'injection.

Votre médecin risque de vous demander de boire plus d'eau lorsque vous prenez MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ afin que vous uriniiez plus abondamment. Cela vous aidera à éliminer le médicament de votre corps et à prévenir les problèmes de reins en faisant travailler ces derniers.

MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ entraîne souvent des nausées et des vomissements. Même si vous vous sentez malade, ne cessez pas l'utilisation du médicament sans consulter votre médecin. Demandez-lui comment réduire ces effets.

#### INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR L'AUTO-INJECTION SOUS-CUTANÉE:

Suivez ces instructions avec toutes les doses de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ. Vérifiez l'emballage pour vous assurer que vous avez la bonne seringue correspondant à la dose prescrite par votre médecin.

**Lisez attentivement les instructions ci-dessous avant l'injection et utilisez toujours la technique d'injection**

recommandée.

**IMPORTANT:** le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la surface de la peau ou des muqueuses. Si cela se produit, rincez immédiatement la zone avec beaucoup d'eau.

Les parties de la seringue préremplie MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ sont illustrées ci-dessous (voir Figure A)

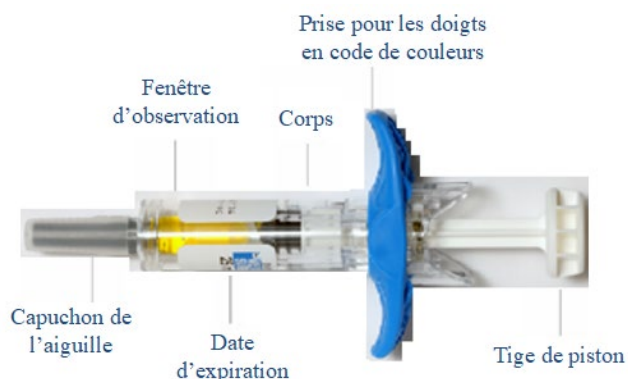
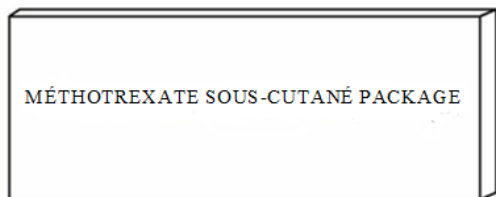


Figure A

**Remarque:** La prise pour les doigts de votre seringue préremplie MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ peut être d'une couleur différente de celle indiquée sur les figures de ce mode d'emploi. Voir la section «De quelles formes posologiques il provient:» ci-dessus pour plus d'informations sur le code de couleurs.

#### ÉTAPE I: PRÉPARATION

1. Choisissez un lieu de travail propre, bien éclairé et plane
2. Lavez-vous bien les mains avec du savon et de l'eau tiède.
3. Rassemblez les fournitures suivantes et placez-les sur la zone de travail plane (voir Figure B):
  - 1 boîte contenant une seringue préremplie MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ .
  - 1 tampon alcoolisé
  - 1 boule de coton ou compresse de gaze.
  - 1 conteneur pour objets tranchants pour une élimination sûre des aiguilles et seringues usagées.



1 boîte contenant une seringue sous-cutanée préremplie de méthotrexate

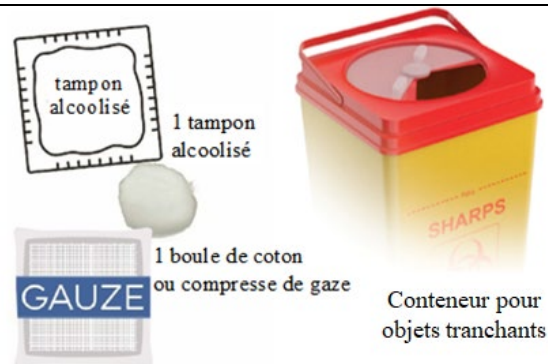


Figure B

Demandez à votre pharmacien où vous pouvez vous procurer un conteneur pour objets tranchants. Si vous n'avez pas de conteneur pour objets tranchants, vous pouvez utiliser un conteneur pour objets tranchants ménagers qui:

- est en plastique ou en métal résistant,
  - peut être fermé avec un couvercle étanche à l'air et résistant à la perforation,
  - est droit et stable pendant l'utilisation,
  - résiste aux fuites et
  - est correctement étiqueté pour avertir des déchets dangereux. À l'aide d'un marqueur, écrivez «BIORISQUE» sur le contenant.
4. Vérifiez la date de péremption sur l'emballage de la seringue préremplie MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ

**Ne pas utiliser si la date d'expiration est dépassée.** Si elle a expiré, jetez la seringue dans un contenant pour objets tranchants (voir Étape VI, Figure L) et obtenez-en une nouvelle.

#### ÉTAPE II: PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

- Choisissez un site d'injection (voir la figure C). Vous pouvez injecter du MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ dans votre abdomen ou votre cuisse. Un soignant peut vous donner l'injection derrière le haut du bras.
  - Abdomen: Maintenez une distance d'environ 5 cm du nombril.. Ne pas injecter au-dessus de la nervure inférieure. OU
  - Cuisse: injectez dans la partie externe supérieure de votre cuisse droite ou gauche. Maintenez une distance d'environ 5 cm de votre genou et de votre aine. OU
  - Derrière le haut du bras (administration uniquement par un soignant) : Donner l'injection derrière le haut du bras, juste sous l'épaule.

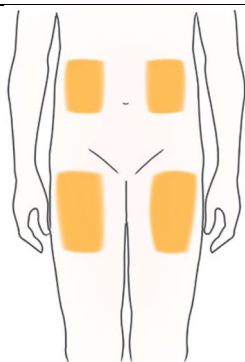


Figure C

 N'injectez **pas** de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ dans aucune autre partie du corps.

Choisissez un site d'injection différent chaque fois que vous vous faites une injection (par exemple, cuisse droite puis cuisse gauche). Cela peut réduire le risque de développer une irritation au site d'injection.

 **Ne pas** injecter MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ là où la peau fait mal ou est dure, sensible, contusionnée, rouge, cicatrisée ou présente des vergetures. Si vous souffrez de psoriasis, n'injectez pas directement dans des plaques ou des lésions cutanées en relief, épaisses, rouges ou squameuses.

Injectez **toujours** en position assise ou couchée, pas debout.

2. Nettoyez le point d'injection :

- Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool (voir la Figure D).
- Laissez sécher le point d'injection pendant au moins 60 secondes.
- **Ne pas** ventiler ou souffler sur la région propre.
- **Ne pas** toucher à cette région avant de faire l'injection.



Figure D

**ÉTAPE III: PRÉPARATION DE LA SERINGUE ET DE L'AIGUILLE**



Figure E

1. Sortez l'emballage alvéolé contenant la seringue MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ de la boîte. Ouvrez l'emballage alvéolé MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ :

- Retirer la seringue préremplie de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ de son emballage à température ambiante.

2. Saisissez la seringue préremplie par le corps et sortez la de l'emballage. **Ne pas** tenir ou toucher au piston en aucun temps.

3. Vérifiez la seringue et la solution :

- Vérifiez la seringue pour les défauts visuels ou des fissures.

 N'utilisez pas la seringue si elle est endommagée. Si elle est endommagée, jetez la seringue dans un récipient pour objets tranchants (voir Étape VI) et procurez-vous une nouvelle seringue.

- Regardez la solution à travers la fenêtre d'observation sur la seringue. La solution doit être de couleur jaune-brun et doit être limpide, sans particules.

 N'utilisez pas la seringue si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des particules visibles. S'il est décoloré ou trouble, ou s'il contient des particules visibles, jetez la seringue dans un conteneur pour objets tranchants (voir Étape VI) et procurez-vous une nouvelle seringue.

- Vous pouvez voir des bulles d'air. C'est normal. Vous n'avez pas besoin de les supprimer. Les bulles d'air garantissent que la dose complète et exacte est délivrée.

4. RETIREZ LE CAPUCHON DE L'AIGUILLE

- En tenant la seringue par le corps dans une main, dirigez l'aiguille loin de vous.
- **Ne tenez ni** ne touchez le piston à aucun moment.
- Tirez le capuchon de l'aiguille tout droit avec votre autre main (voir la Figure F);

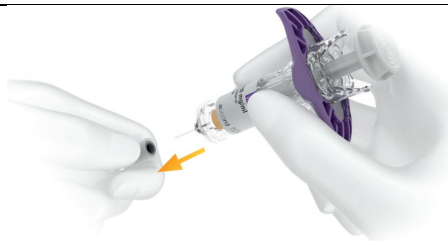


Figure F

- **Ne touchez pas** l'aiguille et ne la laissez toucher aucune surface.
  - Vous pouvez voir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. C'est normal.
  - Jetez immédiatement le capuchon de l'aiguille dans un conteneur pour objets tranchants (voir Étape VI, Figure L).



Ne remettez jamais le capuchon de l'aiguille après l'avoir retiré. Une fois le couvercle retiré, utilisez la seringue immédiatement.

#### ÉTAPE IV : INJECTION DE MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ

1. Tenez le corps de la seringue dans 1 main comme vous tiendriez un crayon ou une fléchette (voir la Figure G).
2. De l'autre main, utilisez votre pouce et votre index pour saisir et maintenir un pli de peau nettoyée au site d'injection. En utilisant un mouvement rapide, semblable à une fléchette, insérez l'aiguille directement dans le pli cutané du site d'injection à un angle de 90 degrés.  
**Ne tenez pas** et ne poussez pas le piston tout en insérant l'aiguille dans la peau.



Figure G

3. Insérez complètement l'aiguille dans le pli de la peau. Appuyez lentement et régulièrement sur le piston avec votre pouce et injectez tout le liquide sous votre peau.



Figure H

- Poussez le piston complètement vers le bas jusqu'à ce qu'il s'arrête de bouger.
- Tenez fermement la peau jusqu'à ce que l'injection

soit terminée.



Figure I

4. Avant de retirer l'aiguille, vérifiez si la seringue est bien complètement vide. Gardez la seringue immobile et soulevez lentement votre pouce de la tête de la tige du piston;
  - La tige du piston se déplacera vers le haut avec votre pouce et le ressort rétractera l'aiguille du site, dans la protection de sécurité de l'aiguille.



Figure J

#### ÉTAPE V : APRÈS L'INJECTION

1. Jetez la seringue préremplie directement dans le collecteur d'aiguilles immédiatement après l'utilisation (voir l'étape VI).
2. Appliquez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection si vous voyez du sang. Tenez le en place pendant une dizaine de secondes (voir la Figure K). **Ne frottez pas** le point d'injection car cela pourrait l'irriter.

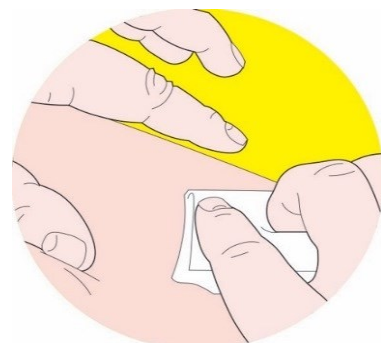


Figure K

#### ÉTAPE VI : ÉLIMINATION DES FOURNITURES UTILISÉES

1. Jetez les seringues préremplies MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ dans un contenant pour objets tranchants à risque biologique immédiatement après l'emploi (voir la Figure L).



Ne remplacez pas l'aiguille.

**⚠ Ne réutilisez pas la seringue.** La seringue doit être jetée après l'utilisation.

**⚠ Ne jetez pas la seringue usagée avec les ordures ménagères.**

**⚠ Veillez à ne pas toucher à l'aiguille.** Si vous ou quelqu'un dans votre entourage est blessé par l'aiguille, consultez votre médecin immédiatement.

**⚠ Gardez toujours le contenant hors de la portée et de la vue des enfants.**

**⚠ Ne jetez pas le contenant pour objets tranchants avec les ordures ménagères et ne le recyclez pas.** Lorsque le contenant est plein, suivez les instructions de votre professionnel de la santé pour une élimination sûre.



**Figure L**

Sauf indication contraire, placez des tampons d'alcool, des boules de coton, de la gaze et des emballages dans vos ordures ménagères.

Gardez toujours la seringue hors de portée des enfants.

#### Posologie habituelle :

La dose de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ varie d'un patient à l'autre. La dose employée peut varier selon plusieurs facteurs, y compris l'utilisation du médicament, la taille du patient et l'utilisation concomitante d'autres médicaments. Consultez votre médecin si vous avez des questions concernant la posologie appropriée pour MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.

Le médecin pourrait réduire votre dose si vous avez des problèmes avec vos reins.

#### Surdose

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme

#### Dose oubliée

- Si vous avez oublié de prendre votre médicament ou si vous pensez avoir oublié une dose, communiquez avec votre médecin pour des directives

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

En plus des effets désirés, les médicaments comme MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ peuvent entraîner des effets indésirables. Également, en raison de la manière dont ces médicaments agissent sur le corps, les effets indésirables pourraient ne pas survenir avant des mois ou des années après la prise du médicament. Ces effets à retardement peuvent inclure certains types de cancer comme la leucémie. Discutez de ces effets potentiels avec votre médecin.

Les effets secondaires les plus fréquents incluent :

- Malaise gastrique, maux de ventre, vomissements, nausée, perte d'appétit, vertiges.
- Réduction du nombre de globules blancs. Peut également réduire votre résistance aux infections et augmenter vos chances de souffrir de feux sauvages, d'intoxication sanguine ou d'inflammation des vaisseaux sanguins.

Effets secondaires peu fréquents :

- Maux de tête, perte de cheveux, sautes d'humeur, confusion, acouphène, douleurs oculaires, éruptions cutanées.
- Réduction du nombre de cellules sanguines. Peut également augmenter les risques d'ecchymoses, de saignements ou de fatigue.
- Lésions pulmonaires.
- Atteinte au fœtus.

Rarement, et généralement à des doses plus élevées pour le traitement d'autres maladies, MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ peut causer d'autres effets secondaires, dont :

- Atteinte au foie et aux reins, douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner, douleur au bas du dos ou sur le côté, sang dans l'urine ou dans les selles, urine foncée
- Convulsions, vision brouillée, cécité passagère
- Somnolence, faiblesse
- Voix enrouée
- Vomissements sanguinolents, selles noires et visqueuses ou points rouges sur la peau

- Rougeur ou blanchissement de la peau, acné, furoncles, démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux
- Impuissance ou perte de libido, diminution de la fertilité, avortement
- Diabète, perte de densité osseuse, muscles et articulation endoloris

Plus rarement:

- Éruption cutanée et autres troubles cutanés
- Cancer des glandes lymphatiques, mort subite.
- Troubles lymphoprolifératifs (croissance excessive de globules blancs).

Bien que la fréquence soit inconnue, le méthotrexate peut causer une :

- Lésion osseuse de la mâchoire (secondaire à la croissance excessive de globules blancs).
- Gonflement dans les zones du corps qui n'impliquent pas les sites d'injection.
- Diminution des sens du toucher ou de la température, engourdissement ou sensation de picotement (épingles et aiguilles)

Le méthotrexate peut fausser les résultats des tests de laboratoire. Votre médecin décidera du meilleur moment pour subir les tests et en interprétera les résultats, y compris les analyses de sang et d'urine pour vérifier comment vos reins fonctionnent.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE |                                                                                                         |                                             |                   |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Symptôme / effet                                             |                                                                                                         | Consultez votre médecin ou votre pharmacien |                   | Cessez de prendre ce médicament et demandez immédiatement une assistance médicale |
|                                                              |                                                                                                         | Seulement dans les cas graves               | Dans tous les cas |                                                                                   |
| Fréquent                                                     | Diarrhée ou aphtes                                                                                      |                                             | √                 |                                                                                   |
|                                                              | Maux de gorge, fièvre, frissons ou enflure des glandes                                                  |                                             | √                 |                                                                                   |
|                                                              | <b>Inflammation pulmonaire :</b><br>Toux sèche, persistante et non productive, essoufflement et fièvre. |                                             | √                 |                                                                                   |
| Peu fréquent                                                 | Douleurs thoraciques, toux, essoufflement ou fièvre                                                     |                                             | √                 |                                                                                   |
|                                                              | Saignements ou ecchymoses inhabituels                                                                   |                                             | √                 |                                                                                   |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                             |                   |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Symptôme / effet                                             |                                                                                                                                                                                                                                                       | Consultez votre médecin ou votre pharmacien |                   | Cessez de prendre ce médicament et demandez immédiatement une assistance médicale |
|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                       | Seulement dans les cas graves               | Dans tous les cas |                                                                                   |
| Rare                                                         | Signes de réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, vertiges, urticaire, faiblesse, fréquence cardiaque élevée, essoufflement et enflure du visage, des lèvres ou de la langue       |                                             |                   | √                                                                                 |
|                                                              | Douleur au moment d'uriner ou difficulté à uriner, douleur au bas du dos ou sur le côté, sang dans l'urine ou dans les selles, urine foncée                                                                                                           |                                             | √                 |                                                                                   |
|                                                              | <b>Insuffisance rénale/ lésions rénales (incapacité des reins à fonctionner correctement) :</b><br>enflure des mains, des chevilles ou des pieds. Nausée, vomissements. Sang dans l'urine. Changements dans la fréquence ou la quantité des mictions. |                                             |                   | √                                                                                 |
| Fréquence inconnue                                           | <b>Hémorragie alvéolaire diffuse :</b><br>cracher ou tousser soudainement du sang                                                                                                                                                                     |                                             |                   | √                                                                                 |

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez des effets secondaires inattendus lors de l'utilisation de MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ.*

#### CONSERVATION

- Conservez MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ entre 15 et 25 °C. Toute solution inutilisée devrait être éliminée.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez le médicament à température ambiante à l'abri de la chaleur. Conservez-le dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Éviter le gel.
- Ne conservez pas de médicaments périmés ou de médicaments dont vous n'aurez plus besoin.
- Jetez ce médicament correctement dans un contenant pour objets tranchants lorsqu'il a expiré ou n'est plus nécessaire. Parlez à votre pharmacien si vous avez des questions.

#### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associées à l'utilisation des produits de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet MÉTHOTREXATE SOUS-CUTANÉ, 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 disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354

Le présent dépliant a été rédigé par :  
Accord Healthcare Inc.  
3535 boul. St. Charles, Suite 704  
Kirkland, QC, H9H 5B9  
Canada

Date de révision: le 1 octobre 2021