

Information professionnelle

Nordimet® Pen

Composition

Principe actif: méthotrexate sous forme de méthotrexate disodique.

Excipients: chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour équilibrer le pH), eau pour préparations injectables.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution pour administration parentérale conditionnée dans des stylos préremplis:

Concentration du méthotrexate 25 mg/ml

Stylos préremplis de 7,5 mg/0,3 ml, 10,0 mg/0,4 ml, 12,5 mg/0,5 ml, 15,0 mg/0,6 ml, 17,5 mg/0,7 ml, 20,0 mg/0,8 ml, 22,5 mg/0,9 ml, 25,0 mg/1,0 ml.

Indications/Possibilités d'emploi

Nordimet est utilisé en cas de

- Polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte.
- Formes polyarthritiques de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) active et sévère en l'absence de réponse suffisante aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Psoriasis vulgaire sévère, résistant au traitement qui altère la qualité de vie et qui ne répond pas suffisamment à d'autres formes thérapeutiques comme la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, ainsi que le psoriasis arthropathique sévère chez l'adulte.

Posologie/Mode d'emploi

Importante mise en garde relative à la posologie du méthotrexate:

Le méthotrexate ne doit être administré qu'une fois par semaine pour le traitement des maladies rhumatismales ou des affections cutanées. Une posologie incorrecte de méthotrexate peut entraîner de graves effets secondaires, voire même le décès du patient. Veuillez lire très attentivement cette section de l'information professionnelle.

Nordimet ne doit être prescrit que par des médecins ayant l'expérience des différentes propriétés du médicament et de son mode d'action. Nordimet est injecté une fois par semaine. Il faut explicitement informer les patients que Nordimet ne doit être administré ou pris qu'**une fois par semaine**.

Il est recommandé de convenir d'un jour de la semaine fixe et approprié pour l'injection.

Posologie chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde:

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine** en injection sous-cutanée. Selon l'activité individuelle de la maladie et la tolérance du patient, la dose initiale peut être augmentée. En général, il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, se traduisant notamment par une dépression médullaire. Il faut s'attendre à un délai de réponse d'environ 4 à 8 semaines. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, réduire progressivement la posologie à la plus faible dose d'entretien encore efficace.

Posologie chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans atteints de formes polyarthritiques d'arthrite juvénile idiopathique:

La posologie recommandée est de 10–15 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine. Dans les cas réfractaires au traitement, la posologie peut être augmentée jusqu'à 20 mg/m² de surface corporelle une fois par semaine. Toutefois, lorsque la posologie est augmentée, il faut augmenter la fréquence des examens de contrôle.

L'administration par voie parentérale doit se limiter à l'injection sous-cutanée.

Les patients atteints d'AJI doivent dans tous les cas être adressés à un centre de rhumatologie spécialisé dans le traitement des enfants et des adolescents.

L'administration chez les enfants de moins de 3 ans n'est pas recommandée car on ne dispose pas de suffisamment de données concernant l'efficacité et l'innocuité dans cette population (voir section «Mises en garde et précautions»).

Posologie chez les patients adultes atteints de psoriasis vulgaire et de psoriasis arthropathique:

Il est recommandé d'administrer une dose test parentérale de 5 à 10 mg une semaine avant le début du traitement afin de dépister les effets secondaires idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine en injection sous-cutanée. Augmenter la posologie progressivement et ne pas dépasser d'une manière générale une dose hebdomadaire de 25 mg de méthotrexate. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, se traduisant notamment par une dépression médullaire. Il faut en règle générale s'attendre à un délai de réponse d'environ 2 à 6 semaines. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, réduire progressivement la posologie à la plus faible dose d'entretien encore efficace.

La posologie doit si besoin être augmentée sans toutefois dépasser la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg de méthotrexate. Dans certains cas exceptionnels, une

posologie plus élevée peut être cliniquement justifiée. Elle ne doit toutefois pas dépasser la dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate car la toxicité augmenterait alors nettement.

Insuffisance rénale et hépatique

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants rénaux. La posologie doit être ajustée comme suit:

<u>Clairance de la créatinine (ml/min)</u>	<u>% de la posologie à administrer</u>
> 50	100 %
20 – 50	50 %
< 20	<u>Méthotrexate ne doit pas être utilisé.</u>

Chez les patients présentant une affection hépatique significative existante ou antérieure, surtout si elle est ou si elle a été provoquée par l'alcool, le méthotrexate ne doit être administré qu'avec une grande prudence et seulement si cela est vraiment nécessaire. Le méthotrexate est contre-indiqué si le taux de bilirubine dépasse 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (voir section «Contre-indications»).

Utilisation chez les patients âgés:

Chez les patients âgés, une réduction posologique doit être envisagée en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folates réduites qui apparaissent avec l'âge.

Utilisation chez les patients présentant un espace de distribution transcellulaire (épanchement pleural, ascite):

Comme la demi-vie du méthotrexate peut être jusqu'à quatre fois plus longue chez les patients présentant un espace de distribution transcellulaire, une réduction posologique, voire, dans certains cas, une interruption du traitement par le méthotrexate, peut s'avérer nécessaire (voir sections «Pharmacocinétique» et «Mises en garde et précautions»).

Durée et mode d'administration:

Ce médicament est destiné à un usage unique.

Nordimet Pen est injecté par voie sous-cutanée. Voir aussi section «Remarques concernant la manipulation».

La durée totale du traitement est décidée par le médecin.

La solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration.

Seules les solutions limpides et pratiquement exemptes de particules peuvent être utilisées.

Il convient d'éviter tout contact du méthotrexate avec la peau ou les muqueuses! En cas de contamination, les zones touchées doivent être immédiatement rincées avec une quantité suffisante d'eau. Voir section «Remarques concernant la manipulation».

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du psoriasis vulgaire sévère et de l'arthrite psoriasique par le méthotrexate consiste en un traitement à long terme.

Polyarthrite rhumatoïde

Il faut s'attendre à un délai de réponse d'environ 4 à 8 semaines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les symptômes peuvent réapparaître après l'interruption du traitement.

Formes sévères de psoriasis vulgaire et d'arthrite psoriasique

Il faut en général s'attendre à un délai de réponse de 2 à 6 semaines. Le traitement est poursuivi ou interrompu en fonction de la sévérité des symptômes et des valeurs de laboratoire.

Remarque:

Lorsque l'on passe d'une administration orale à une utilisation parentérale, une réduction posologique peut s'avérer nécessaire en raison de la biodisponibilité fluctuante du méthotrexate après administration orale.

Selon les directives thérapeutiques actuelles, une supplémentation en acide folique ou folinique peut être envisagée.

Contre-indications

Nordimet est contre-indiqué en cas de:

- Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients,
- Insuffisance hépatique si la bilirubine sérique > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (voir section «Posologie/mode d'emploi»),
- Abus d'alcool,
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine <20 ml/min ou valeurs de créatinine sérique supérieures à 2 mg/dl (voir également sections «Posologie/mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»),

- Dyscrasie sanguine préexistante telle que hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie significative,
- Immunodéficience,
- Infections sévères, aiguës ou chroniques, telles que tuberculose et VIH,
- Stomatite, ulcérations de la cavité buccale et ulcères gastro-intestinaux actifs connus,
- Grossesse, allaitement (voir également section «Grossesse/Allaitement»),
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

Mises en garde et précautions

Il faut explicitement informer les patients que le traitement ne doit être utilisé qu'**une fois par semaine** et non tous les jours. Une administration incorrecte de méthotrexate peut entraîner de graves effets secondaires, voire même le décès du patient. Il convient d'instruire le personnel médical et les patients en conséquence.

Les patients sous traitement doivent être surveillés convenablement afin de déceler tout signe d'éventuels effets toxiques ou secondaires et de pouvoir évaluer ceux-ci sans retard. C'est pourquoi le méthotrexate ne doit être utilisé que sous la surveillance de médecins expérimentés et disposant de certaines connaissances dans l'utilisation d'un traitement par antimétabolites.

Étant donné le risque de réactions toxiques sévères et même fatales, les patients doivent être complètement informés des risques existants (y compris des signes précoces et des symptômes de toxicité) et des mesures de protection recommandées. Il faut informer les patients de l'importance de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de symptômes d'intoxication. Les patients doivent aussi être informés de la nécessité du suivi ultérieur des symptômes d'intoxication (y compris examens de laboratoire réguliers).

Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier à des effets myélotoxiques.

Il a été rapporté que le méthotrexate administré chez l'homme provoquait des troubles de la fertilité, une oligospermie, des troubles menstruels et une aménorrhée au cours du traitement et peu de temps après son interruption. De plus, le méthotrexate peut déclencher chez l'être humain une embryotoxicité, des fausses couches et des malformations fœtales. Les risques possibles des conséquences sur la reproduction doivent donc être abordés avec les patients fertiles et les patientes en âge de procréer (voir section «Grossesse/Allaitement»). Les hommes traités par le méthotrexate ne doivent pas engendrer au cours du traitement et au moins six mois après l'interruption du traitement. Le traitement par méthotrexate pouvant entraîner une spermatogenèse grave et potentiellement irréversible, les hommes doivent se faire conseiller sur la possibilité de conserver du sperme avant le début du traitement.

Il convient d'éviter tout contact du méthotrexate avec la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, les zones touchées doivent être immédiatement rincées avec une quantité suffisante d'eau.

Examens recommandés et mesures de sécurité

Avant le début du traitement par le méthotrexate ou après la reprise du traitement par méthotrexate après une période de repos:

Hémogramme complet avec formule sanguine et thrombocytes, enzymes hépatiques, bilirubine, albumine sérique, radiographie thoracique et tests évaluant la fonction rénale. S'il y a une indication clinique, exclure une tuberculose et une hépatite.

Pendant le traitement (une fois par semaine au cours des deux premières semaines, toutes les deux semaines au cours du mois suivant, une fois par mois au cours des six mois suivants en fonction du nombre de leucocytes et de la stabilité du patient, puis au moins une fois tous les trois mois):

Une plus grande fréquence des contrôles doit aussi être envisagée lors d'une augmentation posologique. Il est aussi nécessaire de procéder à intervalles rapprochés à une détection des signes précoces de toxicité notamment chez les personnes âgées.

1. Inspection de la cavité buccale et du pharynx afin de déceler des modifications de la muqueuse.

2. Hémogramme complet avec formule sanguine et thrombocytes.

Une suppression hématopoïétique induite par le méthotrexate peut survenir brutalement et à des doses manifestement sûres. Toute chute sévère des concentrations de leucocytes ou de thrombocytes impose l'arrêt immédiat du médicament et la mise en place d'un traitement de soutien adéquat. Il faut enjoindre les patients de signaler tous les signes et symptômes d'infections. Chez les patients prenant simultanément des médicaments hématotoxiques (par ex. léflunomide), la formule sanguine et les thrombocytes doivent être étroitement surveillés.

Des biopsies de la moelle osseuse doivent aussi être réalisées en cas de traitement prolongé par le méthotrexate.

3. Paramètres hépatiques:

Une attention particulière doit être portée à la survenue d'atteintes hépatiques. Le traitement ne doit pas être commencé ou doit être interrompu en cas d'anomalies des paramètres hépatiques ou apparaissant suite à une biopsie hépatique ou se développant au cours du traitement. Ces anomalies doivent se normaliser en l'espace de deux semaines, après quoi le traitement peut être poursuivi selon l'appréciation du médecin.

Une augmentation temporaire des transaminases (deux à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle normal) a été rapportée chez les patients traités avec une fréquence de 13–20%. Des anomalies persistantes des enzymes hépatiques et/ou une chute des concentrations d'albumine sérique peuvent être le signe d'une hépatotoxicité sévère.

Le diagnostic enzymatique ne permet aucune prédiction fiable de l'évolution d'une hépatotoxicité détectable d'un point de vue morphologique, c'est-à-dire qu'une fibrose hépatique uniquement détectable après examen histologique ou, dans les plus rares cas, une cirrhose hépatique peut exister, même si les valeurs des transaminases sont normales.

L'utilité d'une biopsie hépatique à des fins de surveillance de l'hépatotoxicité en cas d'indications rhumatologiques n'est pas démontrée. La nécessité d'une biopsie hépatique chez les patients atteints de psoriasis avant ou pendant le traitement est controversée. Des recherches complémentaires sont nécessaires afin de déterminer si des dosages chimiques des paramètres hépatiques en continu ou la mesure du propeptide du collagène de type III permettent d'évaluer l'hépatotoxicité de manière suffisante. L'évaluation doit différencier les patients sans facteurs de risque des patients présentant des facteurs de risque. Les facteurs de risque regroupent une consommation d'alcool excessive antérieure, une hausse persistante des valeurs enzymatiques, des antécédents personnels d'affections hépatiques, des antécédents familiaux d'affections hépatiques héréditaires, le diabète sucré, l'obésité, une exposition antérieure à des médicaments ou substances chimiques hépatotoxiques et un traitement prolongé par le méthotrexate ou l'administration de doses cumulées de 1,5 mg ou plus.

En cas d'élévation constante des enzymes hépatiques, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Étant donné l'effet hépatotoxique potentiel, il ne faut pas, sauf nécessité absolue, administrer de médicaments hépatotoxiques supplémentaires pendant le traitement par le méthotrexate. Il faut éviter la consommation d'alcool ou réduire celle-ci fortement (voir section «Interactions»). Un contrôle plus étroit des enzymes hépatiques doit être effectué chez les patients prenant simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (par ex. léflunomide). Il en est de même en cas d'utilisation concomitante de médicaments hématotoxiques.

De manière générale, il est nécessaire de faire preuve d'une précaution particulière chez les patients atteints d'un diabète sucré insulino-dépendant, une cirrhose hépatique étant apparue dans certains cas au cours du traitement par le méthotrexate sans augmentation préalable des valeurs des transaminases.

4. La fonction rénale doit être contrôlée par les paramètres rénaux et des analyses d'urine.

Il convient de réduire la posologie en cas d'augmentation des concentrations de créatinine sérique. Si les concentrations de créatinine sérique dépassent 2 mg/dl, aucun traitement à base de méthotrexate ne doit être instauré.

Le méthotrexate étant éliminé essentiellement par voie rénale, il y a lieu de s'attendre, en cas d'insuffisance rénale, à des concentrations élevées risquant de provoquer des effets secondaires sévères.

Une surveillance plus étroite des personnes susceptibles de présenter des troubles de la fonction rénale (p. ex. patients âgés) est indiquée. Cela s'applique notamment lors d'une administration simultanée de médicaments influençant l'excrétion du méthotrexate, provoquant des lésions rénales (p. ex. anti-rhumatismaux non stéroïdiens) ou pouvant potentiellement induire des troubles de l'hématopoïèse. En présence de facteurs de risque rénal, tels qu'une altération de la fonction rénale (également en cas de résultats de laboratoire limites), il est déconseillé d'administrer simultanément des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une déshydratation peut également augmenter la toxicité du méthotrexate.

5. Examen du système respiratoire:

Interroger le patient à propos d'éventuels troubles de la fonction pulmonaire, le cas échéant, examen de la fonction pulmonaire.

Une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique souvent associée à une éosinophilie sanguine peut se produire et il a été fait état de cas de décès. Les symptômes recouvrent généralement la dyspnée, la toux (notamment une toux sèche non productive), des douleurs thoraciques et la fièvre qu'il convient de détecter à chaque consultation de suivi ultérieur. Les patients doivent être informés des risques de pneumonie et doivent immédiatement contacter leur médecin en cas de toux persistante ou de dyspnée persistante.

Le méthotrexate ne doit plus être administré à des patients présentant des symptômes pulmonaires et des examens approfondis (y compris une radiographie thoracique) doivent être réalisés afin d'exclure la présence d'une infection et de tumeurs. En cas de suspicion de la présence d'une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, une corticothérapie doit être instaurée et le traitement par le méthotrexate ne doit pas être repris.

Les pathologies pulmonaires induites par le méthotrexate n'étaient pas entièrement réversibles dans tous les cas.

Les symptômes pulmonaires exigent un diagnostic rapide et l'arrêt du traitement par le méthotrexate. Les pathologies pulmonaires induites par le méthotrexate

comme la pneumonie peuvent apparaître de manière aiguë à tout moment au cours du traitement, elles n'étaient pas toujours entièrement réversibles et ont été observées à toutes les posologies (également à des doses faibles de 7,5 mg/semaine).

Des infections opportunistes potentiellement fatales, comme la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent se produire au cours d'un traitement par le méthotrexate. Lorsque des patients présentent des symptômes pulmonaires, il faut envisager la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

Il convient de faire preuve d'une prudence particulière chez les patients présentant des troubles de la fonction pulmonaire.

Une attention particulière est de rigueur en présence d'infections chroniques inactives comme le zona, la tuberculose, l'hépatite B ou C car elles peuvent éventuellement être réactivées.

6. En raison de son action sur le système immunitaire, le méthotrexate peut diminuer la réponse aux vaccinations et influencer le résultat de tests immunologiques.

Ne pas effectuer simultanément de vaccinations avec des vaccins vivants.

7. Les patients auxquels une posologie faible de méthotrexate est administrée peuvent présenter des lymphomes malins. Il convient dans ce cas d'interrompre l'administration de méthotrexate. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome impose l'instauration d'un traitement cytotoxique.

Chez les patients présentant une accumulation pathologique de liquide dans des cavités de l'organisme (espace transcellulaire) comme une ascite ou des épanchements pleuraux, la demi-vie plasmatique du méthotrexate est allongée.

Il convient de drainer tout épanchement pleural ou ascite avant le début du traitement par le méthotrexate.

Les pathologies générant une déshydratation comme les vomissements, la diarrhée ou la stomatite peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate en raison de l'augmentation des concentrations de la substance. Il convient dans ces cas d'interrompre le traitement par le méthotrexate jusqu'à la régression des symptômes.

Il est important de détecter les patients présentant une augmentation potentielle des concentrations de méthotrexate dans les 48 heures qui suivent l'administration, étant donné les conséquences potentiellement irréversibles de la toxicité du méthotrexate.

Une diarrhée ou une stomatite ulcéreuse peuvent représenter des effets toxiques et ils imposent donc une interruption du traitement, sans quoi ces effets pourraient

conduire à une entérite hémorragique ou à un décès suite à une perforation intestinale.

Le traitement doit être interrompu en cas d'hématémèse, de méléna ou de présence de sang dans les selles.

Des préparations vitaminées ou d'autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate.

8. L'administration chez les enfants de moins de 3 ans n'est pas recommandée car on ne dispose pas de suffisamment de données concernant l'efficacité et l'innocuité dans cette population (voir section «Posologie/Mode d'emploi»).

Une dermatite provoquée par un rayonnement ou un coup de soleil peuvent réapparaître lors d'un traitement par le méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver suite à l'exposition à des rayons UV et l'administration simultanée de méthotrexate.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est donc presque «exempt de sodium».

Il convient d'exclure toute grossesse avant d'administrer Nordimet.

Le méthotrexate déclenche chez l'être humain une embryotoxicité, des fausses couches et des malformations fœtales. Le méthotrexate altère la spermatogenèse et l'ovogenèse au cours de son administration, ce qui peut entraîner une diminution de la fertilité. Ces effets semblent régresser à la fin du traitement. Les hommes et les femmes doivent veiller à utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement et au moins six mois après son interruption. Les risques possibles des conséquences sur la reproduction doivent être abordés avec les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent être conseillés en conséquence (voir section «Grossesse/Allaitement»).

Interactions

Des expérimentations animales ont démontré que l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide salicylique, a entraîné une diminution de l'élimination tubulaire du méthotrexate et donc un renforcement de ses effets toxiques. Aucune augmentation des effets secondaires n'a néanmoins été observée dans le cadre d'études cliniques comportant l'administration d'AINS et d'acide salicylique à titre de médication concomitante chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par des médicaments de ce type peut être poursuivi au cours du traitement par le méthotrexate à une posologie plus faible dans la mesure où une surveillance médicale étroite est garantie.

La consommation régulière d'alcool et l'administration de médicaments hépatotoxiques supplémentaires augmentent la probabilité d'effets secondaires hépatotoxiques du méthotrexate.

Il convient de surveiller attentivement une éventuelle augmentation de l'hépatotoxicité chez les patients prenant des médicaments potentiellement hépatotoxiques et hématotoxiques, comme le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine et les rétinoïdes simultanément au traitement par le méthotrexate. Il convient d'éviter la consommation d'alcool au cours du traitement par méthotrexate.

L'administration de médicaments hémotoxiques supplémentaires comme le métamizole augmente la probabilité d'effets secondaires hémotoxiques graves du méthotrexate.

Il convient de tenir compte des interactions pharmacocinétiques entre le méthotrexate, les anti-épileptiques (diminution des concentrations sériques du méthotrexate) et le 5-fluorouracile (augmentation de la $t_{1/2}$ du 5-fluorouracile).

Les salicylés, la phénylbutazone, la phénytoïne, les barbituriques, les tranquillisants, les contraceptifs oraux, les tétracyclines, les dérivés de l'amidopyrine, les sulfonamides et les acides para-aminobenzoïques déplacent le méthotrexate de ses sites de liaison à l'albumine sérique et augmentent ainsi sa disponibilité biologique (augmentation indirecte de la dose).

Le probénécide et les acides organiques faibles peuvent réduire la sécrétion tubulaire du méthotrexate et ainsi engendrer une hausse indirecte de la dose.

Les antibiotiques, tels que les pénicillines, les glycopeptides, les sulfonamides, la ciprofloxacine et la céfalotine, peuvent, dans des cas isolés, réduire la clairance rénale du méthotrexate à tel point qu'une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate s'accompagnant d'une toxicité hématologique et gastro-intestinale simultanée peut survenir.

Les antibiotiques oraux, tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre non absorbables, peuvent diminuer l'absorption intestinale de méthotrexate ou interférer avec la circulation entéro-hépatique en inhibant la flore intestinale ou la métabolisation bactérienne.

Il convient de tenir compte du risque de troubles prononcés de l'hématopoïèse au cours du traitement par le méthotrexate en cas de traitement (antérieur) par des médicaments susceptibles de provoquer des effets secondaires affectant la moelle osseuse, comme les sulfonamides, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, le chloramphénicol, la pyriméthamine.

L'administration simultanée de médicaments provoquant une carence en folate, comme les sulfonamides, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, peut engendrer une aggravation de la toxicité du méthotrexate. Une prudence particulière est donc recommandée chez les patients présentant déjà une carence en acide folique.

L'administration simultanée de médicaments contenant de l'acide folinique ou de préparations vitaminées qui contiennent elles-mêmes ou dont les dérivés contiennent de l'acide folique peut toutefois altérer l'efficacité du méthotrexate.

Il ne faut de manière générale pas s'attendre à une augmentation de la toxicité du méthotrexate en cas d'administration simultanée de méthotrexate et d'autres anti-rhumatismaux, comme les sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine, la ciclosporine.

L'association du méthotrexate et de la sulfasalazine peut augmenter l'effet du méthotrexate, la sulfasalazine exerçant une inhibition de la synthèse de l'acide folique. Cela peut engendrer une augmentation du risque d'effets secondaires qui n'a néanmoins été constatée que chez certains patients dans le cadre de plusieurs études.

L'administration simultanée d'inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole ou le pantoprazole peut entraîner des interactions:

L'administration simultanée de méthotrexate et d'oméprazole a retardé l'élimination rénale du méthotrexate. L'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate a été inhibée dans un cas lors de son association au pantoprazole et a provoqué une myalgie et des frissons.

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline. Il est donc nécessaire de surveiller les concentrations sériques de théophylline en cas de traitement concomitant par le méthotrexate.

La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, boissons contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée au cours du traitement par le méthotrexate, l'effet du méthotrexate pouvant être diminué en raison de l'interaction possible entre le méthotrexate et les méthylxanthines au niveau des récepteurs de l'adénosine.

Un traitement associant le méthotrexate au léflunomide peut augmenter le risque de pancytopenie. Le méthotrexate entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des mercaptopurines. La posologie doit être adaptée en conséquence en cas d'association de ces deux principes actifs.

L'association de méthotrexate et de médicaments immunomodulateurs doit être utilisée avec prudence, notamment en cas d'interventions orthopédiques au cours desquelles le risque d'infection est très élevé.

Les anesthésiques à base d'oxyde nitrique renforcent l'effet du méthotrexate sur le métabolisme de l'acide folique et provoquent une myélosuppression sévère non prévisible et une stomatite. Il est possible de réduire cet effet en administrant du folinate de calcium.

La cholestyramine peut augmenter l'excrétion non rénale du méthotrexate en altérant la circulation entéro-hépatique.

Il convient de tenir compte du retard d'élimination du méthotrexate en cas d'association avec d'autres cytostatiques.

Une radiothérapie pendant le traitement par le méthotrexate peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou d'ostéonécrose.

Étant donné ses effets possibles sur le système immunitaire, le méthotrexate peut fausser les résultats de vaccins ou d'analyses (procédures immunologiques évaluant la réaction immunitaire). Ne pas effectuer simultanément de vaccinations avec des vaccins vivants au cours du traitement par le méthotrexate (voir sections «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse (voir section «Contre-indications»). Dans le cadre des expérimentations animales, le méthotrexate a présenté une toxicité de la reproduction, notamment au cours du premier trimestre (voir section «Données précliniques»). On a montré que le méthotrexate a des effets tératogènes chez l'être humain; des rapports signalent qu'il provoque des fausses couches et/ou des malformations fœtales. L'exposition d'un nombre limité de femmes enceintes (42) a montré une incidence accrue (1:14) de malformations (crâniennes, cardiovasculaires et touchant les extrémités). Des grossesses normales ont été rapportées lorsque le méthotrexate a été arrêté avant la conception. La présence d'une grossesse doit être exclue avec certitude par des examens appropriés comme un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement. Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement par le méthotrexate. Les patients en âge de procréer (femmes et hommes) doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant au moins 6 mois après la fin du traitement par le méthotrexate (voir section «Mises en garde et précautions»). Si une grossesse survient pendant le traitement, il convient d'organiser une consultation médicale pour évaluer le risque d'effets indésirables pour l'enfant, en rapport avec le traitement par le méthotrexate.

Fertilité

Le méthotrexate ayant des effets génotoxiques, il est recommandé à toutes les femmes qui envisagent une grossesse de consulter un centre de conseil génétique avant le début du traitement. Les hommes doivent se faire conseiller à propos de la possibilité de conserver du sperme avant de commencer le traitement.

Allaitement

Le méthotrexate passant dans le lait maternel et étant susceptible d'avoir des effets toxiques sur l'enfant allaité, le traitement au cours de l'allaitement est contre-indiqué (voir section

«Contre-indications»). Si le traitement s'impose pendant la période d'allaitement, il faut interrompre l'allaitement avant le début du traitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Des troubles du système nerveux central comme la fatigue ou la confusion peuvent survenir au cours du traitement. Le méthotrexate peut donc dans certains cas avoir une influence faible ou modérée sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

Effets indésirables

La survenue et la sévérité des effets secondaires dépendent de la posologie et de la fréquence du traitement par le méthotrexate. Des effets secondaires sévères pouvant aussi survenir à des posologies faibles, il est indispensable que le médecin traitant surveille le patient de manière régulière et à intervalles rapprochés.

La plupart des effets secondaires sont réversibles s'ils sont détectés précocement. En cas d'apparition de tels effets secondaires, il convient de réduire la posologie ou d'interrompre le traitement et des mesures de correction appropriées doivent être mises en œuvre (voir section «Surdosage»). Le traitement par le méthotrexate ne doit être repris qu'avec une prudence toute particulière après une évaluation soigneuse de la nécessité du traitement et une vigilance accrue vis-à-vis de la réapparition potentielle de la toxicité est requise.

Les indications relatives à la fréquence des effets indésirables sont définies de la manière suivante:

très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (fréquence non évaluable sur la base des données disponibles).

De plus amples détails figurent dans le tableau suivant. Les effets secondaires sont indiqués par ordre décroissant de sévérité au sein de chaque groupe de fréquence.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir:

Infections et infestations

Très rares: septicémie, infections opportunistes (pouvant entraîner le décès dans certains cas), infections à cytomégalovirus. En outre, des cas de nocardiose, d'histoplasmoses et de mycose à cryptocoques ainsi que d'herpès simplex disséminé ont été signalés.

Affections cardiaques

Rares: hypotension, péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: leucopénie, thrombocytopénie, anémie

Occasionnels: pancytopenie, agranulocytose, troubles de l'hématopoïèse

Rares: anémie mégaloblastique

Très rares: évolutions sévères de dépression médullaire, anémie aplasique. Lymphadénopathie, troubles lymphoprolifératifs (partiellement réversibles), éosinophilie et neutropénie. Les premiers signes de ces effets secondaires mettant le pronostic vital en jeu peuvent être les suivants: fièvre, maux de gorge, ulcérations de la muqueuse buccale, symptômes pseudo-grippaux, épuisement, épistaxis et dermatorragie. Il convient d'interrompre immédiatement l'administration de méthotrexate si le nombre de globules rouges diminue de manière significative.

Affections du système immunitaire

Occasionnels: réactions allergiques sévères, choc anaphylactique

Très rares: immunodépression, hypogammaglobulinémie, vascularite allergique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Occasionnels: diabète sucré

Affections psychiatriques

Occasionnels: dépression

Rares: sautes d'humeur

Très rares: insomnie

Affection du système nerveux

Fréquents: céphalées, fatigue, somnolence

Occasionnels: vertiges, confusion, crises d'épilepsie

Très rares: douleurs, asthénie musculaire ou paresthésie des extrémités, troubles du goût (goût métallique), méningite aseptique aiguë avec méningisme (paralyse, vomissements)

Affections oculaires

Rares: graves troubles de la vue

Très rares: conjonctivite, rétinopathie

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

Occasionnels: lymphome dans certains cas isolés qui régresse spontanément dans certains cas suite à l'interruption du traitement par le méthotrexate. Une étude récente n'a pas permis d'établir si le méthotrexate augmentait l'incidence des lymphomes

Affections vasculaires

Occasionnels: vascularite (comme symptôme toxique systémique sévère)

Rares: événements thromboemboliques (y compris thrombose artérielle et cérébrale, thrombophlébite, thrombose veineuse profonde, thrombose d'une veine rétinienne, embolie pulmonaire)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: complications pulmonaires d'une alvéolite/pneumonie interstitielle et décès qui en découlent (indépendamment de la posologie et de la durée du traitement par le méthotrexate). Symptômes caractéristiques pouvant apparaître: malaise général, toux irritative sèche, essoufflement évoluant en dyspnée au repos, douleurs thoraciques, fièvre. En cas de suspicion de telles complications, interrompre immédiatement le traitement par le méthotrexate et exclure les infections (y compris la pneumonie).

Occasionnels: fibrose pulmonaire

Rares: pharyngite, apnée, réactions semblables à l'asthme accompagnées de toux, dyspnée et résultats pathologiques au test de la fonction pulmonaire

Très rares: pneumonie à *Pneumocystis carinii* et autres pneumonies, bronchopneumopathies chroniques obstructives, épanchement pleural

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: perte d'appétit (60-70%), nausée (60-70%), vomissements, douleurs abdominales, inflammation et ulcération de la muqueuse buccale et pharyngée (notamment lors des 24 à 48 premières heures qui suivent l'administration de méthotrexate), stomatite (20-30%), dyspepsie (jusqu'à 60%)

Fréquents: diarrhée (notamment lors des 24 à 48 premières heures qui suivent l'administration de méthotrexate)

Occasionnels: ulcères et saignements gastro-intestinaux

Rares: entérite, méléna, gingivite, malabsorption

Très rares: hématomèse, mégacolon toxique

Affections hépatobiliaires

Très fréquents: élévation des enzymes hépatiques (ALAT [GPT], ASAT [GOT], phosphatase alcaline et bilirubine) (jusqu'à 70%)

Occasionnels: stéatose hépatique progressive, fibrose et cirrhose (survenant fréquemment malgré une surveillance régulière et des valeurs normales des enzymes hépatiques), chute de l'albumine sérique

Rares: réactivation d'une hépatite chronique, dégénérescence hépatique aiguë, insuffisance hépatique. Une hépatite concomitante provoquée par le virus Herpes simplex et une insuffisance hépatique ont également été observées (voir aussi les remarques relatives à la biopsie hépatique dans la section «Mises en garde et précautions».)

Très rares: hépatite aiguë et hépatotoxicité

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: exanthème, érythème, prurit

Occasionnels: urticaire, photosensibilité, pigmentation accrue de la peau, chute des cheveux, retard de cicatrisation, augmentation des nodules rhumatoïdes, zona, lésions psoriasiques douloureuses (les rayons UV peuvent aggraver les lésions psoriasiques au cours du traitement par le méthotrexate, voir section «Mises en garde et précautions»), réactions toxiques sévères: vascularite, éruption cutanée herpétiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse toxique épidermique (syndrome de Lyell)

Rares: modifications accrues de la pigmentation des ongles, onycholyse, acné, pétéchies, ecchymose, érythème multiforme, éruption érythémateuse

Très rares: paronychie aiguë, furonculose, télangiectasie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Occasionnels: arthralgie, myalgie, ostéoporose

Rares: fracture de fatigue

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: inflammation et ulcération de la vessie (éventuellement accompagnée d'hématurie), dysurie

Rares: insuffisance rénale, oligurie, anurie, azotémie

Très rares: protéinurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: Des réactions locales (sensation de brûlure) ou des lésions (formation d'un abcès stérile, destruction des tissus adipeux) peuvent se produire au site d'injection après l'administration intramusculaire de méthotrexate

Très rares: fièvre. L'administration sous-cutanée de méthotrexate est bien tolérée au niveau du site d'injection. Seules des réactions cutanées locales légères dont le nombre diminue au cours du traitement ont jusqu'à présent été observées.

Affections des organes de reproduction et du sein

Occasionnels: inflammation et ulcération au niveau du vagin

Rares: oligospermie, troubles menstruels

Très rares: perte de libido, impuissance, pertes vaginales, infertilité, gynécomastie

L'apparition et le degré de sévérité des effets secondaires dépendent de la posologie et de la fréquence d'administration. De graves effets secondaires pouvant aussi survenir à des posologies faibles, il est conseillé de procéder à un examen médical des patients régulièrement et à intervalles rapprochés.

Seules de légères réactions cutanées locales (telles que sensation de brûlure, érythème, gonflement, coloration anormale, prurit, démangeaisons importantes, douleur) ont été observées après administration sous-cutanée et ces réactions diminuaient au cours du traitement.

Surdosage

a) Symptômes d'un surdosage

La toxicité du méthotrexate a avant tout des effets sur les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal. Les symptômes comprennent la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie, la pancytopenie, la neutropénie, la dépression médullaire, l'inflammation des muqueuses, la stomatite, l'ulcération orale, la nausée, les vomissements, la formation d'ulcères gastro-intestinaux et les hémorragies gastro-intestinales. Certains patients n'ont présenté aucun signe de surdosage.

Il a été fait état de décès dus à une septicémie, un choc septique, une insuffisance rénale et une anémie aplasique.

b) Traitement d'un surdosage

Le folinate de calcium est l'antidote spécifique permettant de neutraliser les effets secondaires toxiques du méthotrexate.

En cas de surdosage accidentel, le folinate de calcium (d'une posologie au moins égale ou supérieure au méthotrexate) doit être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire en l'espace d'une heure. Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que les concentrations sériques du méthotrexate soient inférieures à 10^{-7} mol/l.

En cas de surdosage massif, une hydratation ainsi qu'une alcalinisation des urines peuvent s'avérer nécessaires afin d'empêcher la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse standard ni la dialyse péritonéale n'améliorent l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a cependant été observée par hémodialyse aiguë intermittente avec un appareil de dialyse à haut débit.

L'administration d'acide folique ou folinique est susceptible de réduire la toxicité du méthotrexate (symptômes gastro-intestinaux, inflammation de la muqueuse buccale, chute de cheveux et élévation des enzymes hépatiques) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de formes polyarthritiques de l'arthrite juvénile idiopathique, de psoriasis arthropatique ou du psoriasis vulgaire, voir section «Interactions». Il est recommandé de surveiller les concentrations en vitamine B₁₂ préalablement à l'administration de produits à base d'acide folique, ce dernier étant susceptible de dissimuler une carence existante en vitamine B₁₂, notamment chez les adultes de plus de 50 ans.

Propriétés/Effets

Groupe pharmacothérapeutique: antinéoplasique, antimétabolites, analogues de l'acide folique.

Code ATC: L04AX03

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique faisant partie de la classe des substances cytotoxiques appelées antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe ainsi la synthèse de l'ADN. A ce jour, il n'a pas été possible de déterminer si l'efficacité du méthotrexate, dans le cadre du traitement du psoriasis, du psoriasis arthropatique et de la polyarthrite chronique est due à un effet anti-inflammatoire ou immunosuppresseur et dans quelle mesure une augmentation des concentrations extracellulaires d'adénosine induite par le méthotrexate sur le site de l'inflammation contribue à ces effets.

Pharmacocinétique

Après administration orale, le méthotrexate est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. En cas de traitement à faible dose (7,5 mg/m² – 80 mg/m² de surface corporelle), le méthotrexate présente une biodisponibilité moyenne d'environ 70%, bien que des divergences inter- et intra-individuelles significatives (25 à 100%) soient possibles. Des concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en l'espace de 1 à 2 heures. Les administrations sous-cutanées, intraveineuses et intramusculaires ont démontré une biodisponibilité similaire. Environ 50% du méthotrexate sont liés aux protéines sériques. Lors de la distribution dans les tissus organiques une accumulation se produit notamment dans le foie, les reins et la rate sous forme de polyglutamates pouvant être retenus pendant des semaines ou des mois. Lorsqu'il est administré à de petites doses, le méthotrexate passe dans le liquide céphalo-rachidien en quantités minimales. Des concentrations allant de 4 à 7 µg/ml ont été mesurées dans le liquide céphalo-rachidien à des posologies élevées (300 mg/kg de poids corporel). La demi-vie

terminale moyenne est de 6 à 7 heures et présente des fluctuations considérables (3 à 17 heures). La demi-vie peut être jusqu'à 4 fois plus élevée que sa durée normale chez les patients présentant du liquide dans les espaces transcellulaires (épanchement pleural, ascite). Environ 10% du méthotrexate administré est métabolisé dans le foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate. L'excrétion est essentiellement rénale et se fait sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion active dans le tubule proximal. Environ 5 à 20% du méthotrexate et 1 à 5% du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par voie biliaire. On observe un intense flux sanguin entérohépatique.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion est fortement retardée. Une altération de l'excrétion n'est pas connue en cas d'insuffisance hépatique.

Le méthotrexate traverse la barrière placentaire chez les rats et les singes.

Données précliniques

Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique menées sur des souris, des rats et des chiens ont révélé des effets toxiques sous forme de lésions gastro-intestinales, de myélosuppression et d'hépatotoxicité.

Potentiel mutagène et cancérigène

Des études de longue durée menées sur des rats, des souris et des hamsters n'ont pas révélé d'indice du potentiel tumorigène du méthotrexate. Le méthotrexate induit des mutations géniques et chromosomiques, aussi bien in vitro qu'in vivo. Un effet mutagène est supposé chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Des effets tératogènes ont été observés chez quatre espèces (rats, souris, lapins, chats). Aucune malformation comparable à celle observée chez l'homme ne s'est produite chez les singes rhésus.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune étude de tolérance n'ayant été réalisée, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C. Conserver le stylo dans son carton pour le protéger de la lumière.

Conserver hors de la portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Le mode de manipulation et d'élimination doit correspondre à la manipulation et à l'élimination des préparations cytotoxiques. Pendant la grossesse, le personnel médical spécialisé féminin ne doit pas manipuler ni administrer le méthotrexate.

Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, les zones touchées doivent être immédiatement rincées avec une quantité suffisante d'eau.

A usage unique exclusivement. Jeter toute solution non utilisée.

Éliminer les médicaments non utilisés ou les déchets conformément aux dispositions nationales relatives aux préparations cytotoxiques.

Numéro d'autorisation

66568 (Swissmedic).

Présentation

Stylo prérempli Nordimet 7,5 mg: 1, 4. [A]

Stylo prérempli Nordimet 10 mg: 1, 4. [A]

Stylo prérempli Nordimet 12,5 mg: 1, 4. [A]

Stylo prérempli Nordimet 15 mg: 1, 4. [A]

Stylo prérempli Nordimet 17,5 mg: 1, 4. [A]

Stylo prérempli Nordimet 20 mg: 1, 4. [A]

Stylo prérempli Nordimet 22,5 mg: 1, 4. [A]

Stylo prérempli Nordimet 25 mg: 1, 4. [A]

Chaque paquet contient 1 Stylo prérempli et 1 tampon alcoolisé resp. 4 Stylos préremplis et e tampons alcoolisés.

Titulaire de l'autorisation

Nordic Pharma GmbH, Zurich.

Mise à jour de l'information

Nordimet, Lösung zur parenteralen Anwendung im Fertigpen, Fachinformation Französisch
Genehmigung von Swissmedic am 19. Juli 2017

Juillet 2017