

FICHE POSOLOGIQUE

meto
TAB[®]
méthotrexate comprimé

meto
/ect[®] STYLO
méthotrexate 50 mg/ml

METOJECT[®] solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml; 10 mg/0,20 ml; 12,5 mg/0,25 ml; 15 mg/0,30 ml; 17,5 mg/0,35 ml; 20 mg/0,40 ml; 22,5 mg/0,45 ml; 25 mg/0,50 ml; 27,5 mg/0,55 ml; 30 mg/0,60 ml).

METOTAB[®] Gé 2,5 mg, comprimé et METOTAB[®] Gé 10 mg, comprimé sécable sont eurogénériques de Maxtrex[®] 2,5 mg et 10 mg, spécialités non commercialisées en France, non inscrites au répertoire des génériques.

: medac

INDICATIONS

METOJECT® STYLO est indiqué dans le traitement : ¹

- de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte,
- des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique,
- des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte,
- des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

Liste I. Remb. Séc. Soc. à 65%, agréé coll.



METOJECT®, solution injectable en stylo prérempli : une gamme de 10 dosages

7,5 mg/ 0,15 ml	10 mg/ 0,20 ml	12,5 mg/ 0,25 ml	15 mg/ 0,30 ml	17,5 mg/ 0,35 ml
20 mg/ 0,40 ml	22,5 mg/ 0,45 ml	25 mg/ 0,50 ml	27,5 mg/ 0,55 ml	30 mg/ 0,60 ml

METOTAB® Gé est indiqué dans le traitement : ²

- de la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes,
- du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte,
- des formes sévères de psoriasis vulgaris, en particulier la forme en plaques, qui ne peut pas être traité de façon adéquate avec un traitement classique chez l'adulte.

Liste I. Remb. Séc. Soc. à 100%, agréé coll.

METOTAB® Gé 2,5 mg, comprimé



Plaquette prédécoupée unitaire

METOTAB® Gé 10 mg, comprimé sécable



Plaquette prédécoupée unitaire

Avant de prescrire, veuillez consulter attentivement le résumé des caractéristiques des produits.

AVERTISSEMENT IMPORTANT concernant l'administration de METOJECT[®] et METOTAB[®] Gé

METOJECT[®] STYLO et METOTAB[®] Gé doivent être respectivement administrés par voie sous-cutanée et par voie orale **uniquement une fois par semaine.**

Le patient doit être informé de façon claire du mode d'administration **hebdomadaire**. Il est recommandé de choisir un jour de la semaine approprié comme jour d'injection ou de prise, à respecter chaque semaine.

Des erreurs d'administration ayant de graves conséquences, incluant des cas d'issue fatale, ont été signalées lorsque le méthotrexate destiné à être utilisé **une fois par semaine** dans le traitement de maladies inflammatoires, a été administré quotidiennement. Seuls les médecins expérimentés dans l'utilisation de médicaments à base de méthotrexate doivent les prescrire.

Une lettre destinée aux professionnels de santé a été diffusée en avril 2020 afin de prévenir les risques liés aux **erreurs de posologie (prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire) lorsque le méthotrexate est utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires.**

Avant de prescrire, veuillez consulter :

- La lettre aux professionnels de santé :



<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/07/20200409-dhpc-methotrexate.pdf>

- Pour **METOTAB[®] Gé**, les mesures additionnelles visant à prévenir les erreurs de prise :

- les avertissements sur les boîtes



- la brochure à l'attention des professionnels de santé :

<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/methotrexate-per-os>

- et sensibiliser les patients et/ou la personne aidante sur la carte-patient fournie dans chaque boîte délivrée.

Les professionnels de santé impliqués dans la prescription, la délivrance ou l'administration du méthotrexate pour traiter les maladies inflammatoires doivent :

- fournir au patient et/ou la personne aidante des instructions claires et complètes sur la prise hebdomadaire à administrer ;
- vérifier soigneusement lors de chaque prescription et dispensation que le patient et/ou la personne aidante ait bien compris que le médicament doit être pris une fois par semaine uniquement ;
- décider en concertation avec le patient et/ou la personne aidante du jour de la semaine où le patient doit prendre son traitement par méthotrexate ;
- informer le patient et/ou la personne aidante des signes de surdosage et lui demander de consulter immédiatement un médecin en cas de suspicion de surdosage.



POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

METOJECT® STYLO est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte.¹ METOTAB® GÉ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes.²

Place dans la stratégie thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde de METOJECT® STYLO et METOTAB® GÉ^{6,7}

Selon les recommandations françaises et européennes, la prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde repose sur la prescription précoce d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée qui sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la polyarthrite rhumatoïde.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, d'autres alternatives existent.

RHUMATISME PSORIASIQUE

METOJECT® STYLO est indiqué dans le traitement des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte.¹

METOTAB® GÉ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte.²

Place dans la stratégie thérapeutique dans le rhumatisme psoriasique de METOJECT® STYLO et METOTAB® GÉ⁹

La prise en charge du rhumatisme psoriasique associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Le méthotrexate correspond à un des traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) de référence dans cette pathologie devant être envisagé en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique.

Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou en cas d'enthésite ou dactylite isolée.

ARTHRITE JUVENILE IDIOPATHIQUE (AJI)

METOJECT® STYLO est indiqué dans le traitement des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).¹

Place dans la stratégie thérapeutique dans L'AJI de METOJECT® STYLO⁸

La prise en charge se fait en milieu spécialisé et fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) ainsi qu'à des traitements de fond, qui peuvent être conventionnels (csDMARD) comme le méthotrexate le plus utilisé, ou encore le léflunomide (hors AMM), ou biologiques (bDMARD), notamment les anti-TNF alpha selon la forme de l'AJI.

SEULEMENT meto
ject STYLO



METOJECT® STYLO et METOTAB® **Gé doivent être administrés une fois par semaine.**

Il est recommandé de choisir un jour de la semaine approprié comme jour d'administration à respecter chaque semaine. La dose et la durée du traitement sont déterminés individuellement en fonction du tableau clinique du patient et de la tolérance au méthotrexate.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

	METOJECT® STYLO ¹	METOTAB® ²
Dose initiale recommandée	7,5 mg / semaine	7,5 à 15 mg / semaine
Augmentation progressive de la dose initiale*	+ 2,5 mg / semaine	
Dose hebdomadaire maximale	25 mg / semaine 30 mg / semaine dans certains cas exceptionnels**	25 mg / semaine

* En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient.¹

** Dans certains cas exceptionnels, une dose plus élevée peut être cliniquement justifiée, mais elle ne doit pas excéder une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate du fait de l'augmentation notable de la toxicité.

La réponse au traitement est généralement observée **après 4 à 8 semaines de traitement** environ.

La dose doit être augmentée selon les besoins, mais en général, elle ne doit pas excéder la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

Les symptômes peuvent réapparaître après l'arrêt du traitement.

Remarque : en cas de passage de la voie orale à une administration parentérale, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du fait de la biodisponibilité variable du méthotrexate après administration orale.

Une supplémentation en acide folique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.¹



Recommandations SFR et acide folique

La prise de méthotrexate doit être associée à une supplémentation en acide folique à une dose d'au moins 10 mg/semaine.⁷

ARTHRITE JUVENILE IDIOPATHIQUE (AJI)¹

Dans le traitement des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans, la dose recommandée est **de 10 à 15 mg/m² de surface corporelle (SC) une fois par semaine.**

Dans les cas réfractaires, la posologie hebdomadaire pourrait être augmentée jusqu'à 20 mg/m² de surface corporelle **une fois par semaine.** Toutefois, une surveillance plus fréquente serait alors recommandée.

Compte tenu des données limitées concernant l'administration intraveineuse chez l'enfant et l'adolescent, l'administration parentérale doit être limitée à la voie sous-cutanée.

Les patients atteints d'AJI doivent toujours être adressés à un rhumatologue spécialisé dans le traitement des patients pédiatriques.

▲ Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit dans cette population.

Une supplémentation en acide folique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

RHUMATISME PSORIASIQUE

	METOJECT® STYLO ¹	METOTAB® ²
Dose test recommandée*	5 à 10 mg par voie parentérale	2,5 à 5 mg
Dose initiale recommandée	7,5 mg / semaine	
Dose habituelle	7,5 à 25 mg / semaine	10 à 25 mg en une prise / semaine
Dose hebdomadaire maximale	25 mg / semaine 30 mg / semaine dans certains cas exceptionnels**	25 mg / semaine

* Il est recommandé d'administrer une dose test une semaine avant le début du traitement pour détecter précocement d'éventuels effets indésirables idiosyncrasiques. Si, une semaine plus tard, les tests de laboratoire appropriés sont normaux, le traitement peut être instauré.

** Dans certains cas exceptionnels, une dose plus élevée peut être cliniquement justifiée, mais elle ne doit pas excéder une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate du fait de l'augmentation notable de la toxicité.

La réponse au traitement est généralement observée **dans les 2 à 6 semaines environ** suivant le début du traitement avec METOJECT® STYLO. Avec METOTAB® GÉ, la réponse au traitement peut généralement être attendue **après 4 à 8 semaines** environ.

La posologie doit être augmentée progressivement mais en général, elle ne doit pas excéder 25 mg de méthotrexate par semaine. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

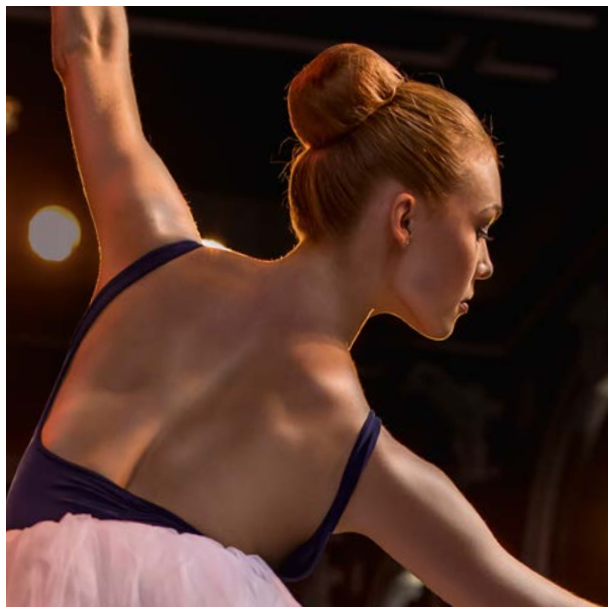
Remarque: en cas de passage de la voie orale à une administration parentérale, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du fait de la biodisponibilité variable du méthotrexate après administration orale.

Une supplémentation en acide folique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.¹



Recommandations SFR et acide folique

La prise de méthotrexate doit être associée à une supplémentation en acide folique à une dose d'au moins 10 mg/semaine.⁷



PSORIASIS

METOJECT® STYLO est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.¹

METOTAB® GÉ est indiqué dans le traitement des formes sévères de psoriasis vulgaris, en particulier la forme en plaques, qui ne peut pas être traité de façon adéquate avec un traitement classique chez l'adulte.²

Place dans la stratégie thérapeutique dans le psoriasis de METOJECT® STYLO et METOTAB® GÉ¹⁰⁻¹³

Les traitements actuels du psoriasis sont des traitements symptomatiques suspensifs qui n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions.

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

La Commission de la Transparence rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de référence conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).

La Commission de la Transparence considère désormais que les traitements biologiques sont des traitements systémiques de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).



METOJECT® STYLO et METOTAB® Gé doivent être administrés une fois par semaine.

Il est recommandé de choisir un jour de la semaine approprié comme jour d'administration à respecter chaque semaine. La dose et la durée du traitement sont déterminés individuellement en fonction du tableau clinique du patient et de la tolérance au méthotrexate.

	METOJECT® STYLO ¹	METOTAB® ²
Dose test recommandée*	5 à 10 mg par voie parentérale	2,5 à 5 mg
Dose initiale recommandée	7,5 mg / semaine	
Dose habituelle	7,5 à 25 mg / semaine	10 à 25 mg en une prise / semaine
Dose hebdomadaire maximale	25 mg / semaine 30 mg / semaine dans certains cas exceptionnels**	25 mg / semaine

* Il est recommandé d'administrer une dose test une semaine avant le début du traitement pour détecter précocement d'éventuels effets indésirables idiosyncrasiques. Si, une semaine plus tard, les tests de laboratoire appropriés sont normaux, le traitement peut être instauré.

** Dans certains cas exceptionnels, une dose plus élevée peut être cliniquement justifiée, mais elle ne doit pas excéder une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate du fait de l'augmentation notable de la toxicité.

La réponse au traitement est généralement observée **dans les 2 à 6 semaines environ** suivant le début du traitement avec METOJECT® STYLO. Avec METOTAB® Gé, la réponse au traitement peut généralement être attendue **après 4 à 8 semaines** environ.

La posologie doit être augmentée progressivement mais en général, elle ne doit pas excéder 25 mg de méthotrexate par semaine. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

Remarque : en cas de passage de la voie orale à une administration parentérale, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du fait de la biodisponibilité variable du méthotrexate après administration orale

Une supplémentation en acide folique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.¹



Recommandations SFD et acide folique

La prise de méthotrexate devra être accompagnée d'une supplémentation en acide folique d'au moins 5 mg/semaine, à prendre 24 heures après l'administration du méthotrexate.¹⁰

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET POSOLOGIE EN GASTRO-ENTÉROLOGIE



MALADIE DE CROHN

METOJECT® STYLO est indiqué dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.¹

Place dans la stratégie thérapeutique dans la maladie de Crohn de METOJECT® STYLO ¹⁴

Il n'existe pas de traitement médical curatif de la maladie de Crohn. L'objectif du traitement est d'obtenir la rémission clinique et, en maintenant celle-ci, d'éviter les complications retardées.

Une stratégie thérapeutique progressive est généralement employée en faisant appel aux corticoïdes, à l'azathioprine, en 1^{ère} intention, puis aux anti-TNF dans les formes modérées en cas d'échec du traitement conventionnel.

Le méthotrexate est un traitement symptomatique de 2^e intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.

meto
ject® STYLO
méthotrexate 50 mg/ml



METOJECT® STYLO doit être administré
une fois par semaine.

Traitement
d'induction

25 mg
/ semaine
par voie
sous-cutanée

Traitement
d'entretien

15 mg
/ semaine
par voie
sous-cutanée

La réponse au traitement peut être attendue **après 8 à 12 semaines** environ.

L'expérience chez la population pédiatrique n'est pas suffisante pour que l'utilisation de METOJECT® puisse être recommandée pour le traitement de la maladie de Crohn chez cette population.

Une supplémentation en acide folique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.¹



**Recommandations GETAID
ET CREGG ¹⁵**

La supplémentation orale systématique en acide folique à la dose de 10 à 15 mg, 24-48 heures après la prise du traitement, permet d'améliorer la tolérance.

GETAID : Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif ; **CREGG** : Club de Réflexion des Cabinets de Groupes d'Hépatogastroentérologie.

MODE D'ADMINISTRATION METOJECT® STYLO 1,3

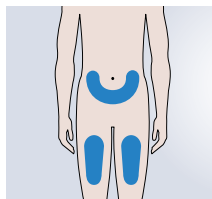
Une éducation thérapeutique du patient visant à l'informer de la technique d'injection particulière de ce produit est indispensable.

Le méthotrexate ne doit être prescrit que par un médecin ayant de l'expertise dans l'utilisation du méthotrexate et une compréhension exhaustive des risques du traitement par méthotrexate¹.

Il convient de procéder à la première injection par METOJECT® sous contrôle médical. Le patient doit être informé de façon claire du mode d'administration **hebdomadaire** de METOJECT®.

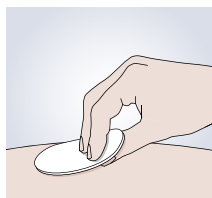
Les zones les plus appropriées pour l'injection sont :

- Les hauts des cuisses ;
- Le bas du ventre, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril.



Étape 1

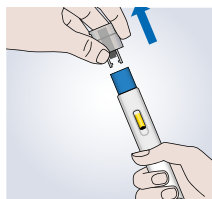
Nettoyez le site d'injection avec un désinfectant à l'alcool ; à défaut, vous pouvez utiliser de l'eau et du savon.



Étape 2

Retirez le capuchon de protection uniquement lorsque vous êtes prêt à procéder à l'injection.

N'essayez pas de remettre le capuchon sur le stylo une fois qu'il a été retiré.



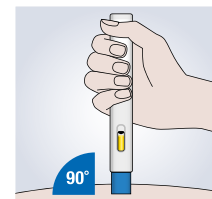
Tenez le stylo avec le capuchon translucide dirigé vers le haut et tirez fermement sur le capuchon pour le retirer d'un coup sec dans l'axe du stylo.

Tirez tout droit, sans incliner ni faire tourner le capuchon, pour le retirer.

Étape 3

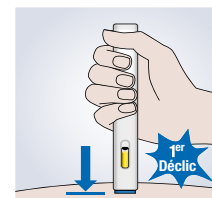
Placez le protège-aiguille bleu décapuchonné sur la peau à la verticale (90 degrés) la fenêtre d'inspection tournée vers vous pour que vous puissiez la voir.

Il n'est pas nécessaire de former un pli cutané.



Étape 4

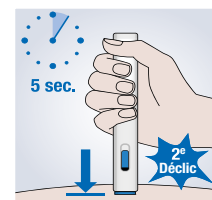
Commencez l'injection en pressant le stylo METOJECT® à fond contre la peau (un premier déclic indique le début de l'injection). L'injection commencera automatiquement. Maintenez le stylo contre la peau jusqu'à ce que la totalité du médicament ait été injectée.



Étape 5

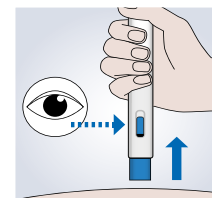
Maintenez METOJECT® contre la peau jusqu'à la fin de l'injection, qui est terminée lorsque :

- Vous entendez un deuxième déclic, peu après le premier ;
- Ou : la tige bleue du piston a cessé de se déplacer et remplit la fenêtre d'inspection ;
- Ou : 5 secondes se sont écoulées.



Étape 6

Retirez METOJECT® de la peau en le tenant toujours à la verticale (90 degrés).



Étape 7

Le protège-aiguille bleu se met automatiquement en place sur l'aiguille et se verrouille alors.

Flashez ce QR code pour visionner la vidéo d'aide à l'auto-administration



MODE D'ADMINISTRATION METOTAB® Gé 2,5



1 seule prise par semaine : le prescripteur doit préciser le jour de la prise sur l'ordonnance en accord avec le patient.



En cas d'oubli : ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.



S'assurer que le patient et ses aidants seront capables **d'observer le schéma d'administration et respecter les prises hebdomadaires uniques**.



Pendant le traitement : ne pas boire d'alcool et éviter une consommation excessive de café, de boissons contenant de la caféine et de thé noir.

Boire beaucoup de liquides, car une déshydratation peut augmenter les effets indésirables du méthotrexate.



Prendre avec ou sans nourriture. Boire un peu d'eau pour s'assurer que la dose a été prise complètement.



CONSEILS AUX VOYAGEURS^{1,2}

Quelle que soit la forme de méthotrexate utilisée, il est souhaitable que le voyageur dispose de la totalité de son traitement pour la durée de son séjour.

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

Les patients traités par METOJECT® solution injectable en stylo prérempli doivent conserver leur traitement à une température ne dépassant pas 25 degrés et ce médicament **ne doit pas être congelé**.¹

Selon le CRI, lors d'un voyage en avion, il est préférable de demander l'autorisation de conserver METOJECT® solution injectable en stylo prérempli en cabine.⁴ Il faut pour cela, l'ordonnance avec la quantité suffisante de médicament pour la durée du séjour.

En complément de l'ordonnance, vous pouvez faire une demande de certificat médical traduit (anglais et espagnol) à compléter par vos soins, auprès du service d'information médicale du laboratoire medac à l'adresse suivante : infomed@medac.fr.

SEULEMENT metoject® STYLO



PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale.

La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Ne pas utiliser le méthotrexate



PATIENTS INSUFFISANTS HÉPATIQUES

Le méthotrexate doit être administré avec une grande prudence, voire évité, chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'hépatopathie sévère, en particulier d'origine éthylique.

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients ayant un taux de bilirubine > 5 mg/dL (85,5 µmol/L).



PATIENTS ÂGÉS

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés (65 ans et plus) en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves d'acide folique plus faibles liées au vieillissement.

Il est recommandé de surveiller étroitement les patients afin de détecter tout signe précoce éventuel de toxicité.



PATIENTS PRÉSENTANT UN ESPACE DE DISTRIBUTION TIERS (épanchement pleural, ascite)

L'élimination du méthotrexate est diminuée chez ces patients.

La demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois la valeur normale chez les patients qui présentent un espace de distribution tiers, il peut être nécessaire de diminuer la posologie voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement.

La diminution de la dose doit être décidée au cas par cas.

Les épanchements pleuraux et les ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement.

EXAMENS 1,2

ÉLÉMENTS À CONTRÔLER	AVANT le traitement ou après une période de repos	1 FOIS / SEMAINE pendant 2 semaines puis 1 FOIS toutes les 2 SEMAINES pendant le mois suivant	*Puis au moins 1 FOIS / MOIS pendant 6 mois	* Puis au moins TOUS LES 3 MOIS
NFS et plaquettes	✓	✓	✓	✓
Tests de la fonction hépatique et de l'état du foie**	✓	✓	✓	✓
• enzymes hépatiques				
• bilirubine et albuminémie	✓			
Évaluation de l'appareil respiratoire***		✓	✓	✓
Radiographie thoracique	✓			
Test de la fonction rénale, analyses d'urine	✓	✓	✓	✓
Si cliniquement justifié :				
• excluir tuberculose, zona				
• sérologie hépatites (B, C et éventuellement E 16)	✓			
• sérologie VIH avec accord du patient				
État des vaccinations 16	✓			
Détection modifications des muqueuses (examen bouche et gorge)		✓	✓	✓
Grossesse				
- déceler une grossesse en cours	✓			
- interroger sur le désir de grossesse ou de paternité				
Contraception féminine et masculine	✓	✓	✓	✓

* En fonction de la numération leucocytaire et de la stabilité du patient.

** Dans le traitement du psoriasis, la nécessité d'une biopsie hépatique avant et pendant le traitement est controversée.

Pour les patients à risque hépatique, il est possible de réaliser un fibroscan ou un fibrotest 17.

*** Il convient de surveiller l'apparition des symptômes d'une insuffisance respiratoire et si nécessaire, de pratiquer des tests de la fonction pulmonaire. Une affection pulmonaire doit être diagnostiquée rapidement et impose l'arrêt du méthotrexate.

Une augmentation de la fréquence de suivi doit également être envisagée lors d'une augmentation de dose. Les patients âgés, en particulier, doivent être examinés fréquemment pour détecter les signes précoces de toxicité.

DONNÉES DE SÉCURITÉ METOJECT® STYLO 1

Contre-indications

METOJECT® STYLO est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique) ;
- troubles sévères de la fonction hépatique (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP) ;
- alcoolisme ;
- troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » du RCP et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ci-dessous) ;
- dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie médullaire, une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie sévère ;
- infections graves, aiguës ou chroniques telles que tuberculose, infection par le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience ;
- ulcères de la cavité buccale ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée ;
- grossesse et allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP) ;
- administration concomitante de vaccins vivants.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être clairement informés que le traitement doit être administré **une fois par semaine et non chaque jour**.

Les patients sous traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée visant à détecter et évaluer le plus tôt possible d'éventuels signes de toxicité ou effets indésirables. Par conséquent, un traitement par méthotrexate doit uniquement être instauré et supervisé par un médecin connaissant bien les traitements par antimétabolites et ayant l'expérience de leur utilisation. Étant donné le risque de réactions

toxiques sévères voire fatales, le patient doit être pleinement informé par le médecin des risques encourus et des mesures de sécurité recommandées.

Examens et mesures de sécurité recommandés

Avant l'instauration ou la réintroduction du traitement par le méthotrexate après une période de repos

Numération de la formule sanguine et plaquettes (NFS), enzymes hépatiques, bilirubine, albuminémie, radiographie thoracique et tests de la fonction rénale. Si cela est cliniquement justifié, des examens doivent être pratiqués pour exclure la présence d'une tuberculose ou d'une hépatite.

Pendant le traitement

Les examens suivants doivent être réalisés une fois par semaine au cours des deux premières semaines puis toutes les deux semaines pendant le mois suivant ; ensuite, en fonction de la numération leucocytaire et de la stabilité du patient, au moins une fois par mois durant les six mois qui suivent et au moins tous les trois mois par la suite.

Une augmentation de la fréquence de suivi doit également être envisagée lors d'une augmentation de dose. Les patients âgés, en particulier, doivent être examinés fréquemment pour détecter les signes précoces de toxicité.

- Examen de la bouche et de la gorge visant à détecter des **modifications des muqueuses**.
- **Numération de la formule sanguine** comprenant la numération différentielle et de plaquettes. L'inhibition de l'hématopoïèse causée par le méthotrexate peut survenir subitement et à des doses habituellement sûres. Toute chute sévère du taux de leucocytes ou de plaquettes impose l'arrêt immédiat du médicament et la mise en place d'un traitement symptomatique approprié. Les patients doivent être incités à signaler tous les signes ou symptômes évocateurs d'une infection. La numération de la formule sanguine et les plaquettes doivent être surveillées étroitement chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments hématotoxiques (léflunomide par exemple).
- **Tests de la fonction hépatique** : le traitement ne doit pas être instauré ou doit être interrompu en cas d'anomalies persistantes ou significatives des résultats des tests de la fonction hépatique, d'autres investigations non invasives d'une fibrose hépatique ou des biopsies hépatiques.

Des élévations transitoires des transaminases jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale ont été observées à une fréquence de 13 % à 20 %. Une élévation persistante des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albuminémie peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère. En cas

d'augmentation persistante des enzymes hépatiques, il convient d'envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Les modifications histologiques, la fibrose, et, plus rarement, la cirrhose, peuvent ne pas être précédées d'anomalies des résultats des tests de la fonction hépatique. Il existe des cas de cirrhose dans lesquels les valeurs des transaminases sont normales. Par conséquent, des méthodes diagnostiques non invasives pour la surveillance de l'état hépatique, en plus des tests de la fonction hépatique, doivent être envisagées. La biopsie hépatique doit être envisagée au cas par cas en prenant en compte les comorbidités et les antécédents médicaux du patient et les risques liés à la biopsie. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité comprennent des antécédents de consommation excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents d'hépatopathie, des antécédents familiaux de maladie hépatique héréditaire, le diabète, l'obésité, une exposition antérieure à des médicaments ou substances chimiques hépatotoxiques et un traitement de longue durée par le méthotrexate.

D'autres médicaments hépatotoxiques ne doivent être co-administrés qu'en cas de nécessité absolue pendant le traitement par le méthotrexate. La consommation d'alcool doit être évitée (voir rubriques « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » du RCP). Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques doit être effectuée chez les patients recevant de façon concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des précautions particulières s'imposent chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant, car des cas isolés de développement d'une cirrhose sans augmentation des enzymes hépatiques pendant le traitement par le méthotrexate ont été rapportés.

- **La fonction rénale** doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses d'urine (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » du RCP et « Contre-indications » ci-dessus).

Le méthotrexate étant éliminé essentiellement par voie rénale, une élévation des concentrations sériques pouvant entraîner des effets indésirables sévères peut être attendue en cas de troubles de la fonction rénale.

La surveillance doit être plus fréquente chez les patients dont la fonction rénale peut être altérée (par exemple chez les sujets âgés). Cette précaution s'impose en particulier en cas d'administration concomitante de

médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui provoquent une atteinte rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple) ou qui sont susceptibles de diminuer l'hématopoïèse. La déshydratation peut également majorer la toxicité du méthotrexate.

- **Évaluation de l'appareil respiratoire** : il convient de surveiller l'apparition des symptômes d'une insuffisance respiratoire et si nécessaire, de pratiquer des tests de la fonction pulmonaire. Une affection pulmonaire doit être diagnostiquée rapidement et impose l'arrêt du méthotrexate. L'apparition de symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou d'une pneumopathie non spécifique pendant le traitement par le méthotrexate peut être le signe d'une lésion potentiellement dangereuse et impose l'interruption du traitement et des investigations approfondies. Il existe un risque de pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, souvent associée à une éosinophilie sanguine, et des cas fatals ont été rapportés. Bien que le tableau clinique soit variable, les symptômes typiques de la pneumopathie induite par le méthotrexate sont une fièvre, une toux, une dyspnée, une hypoxémie et la présence d'un infiltrat à la radiographie thoracique ; la présence d'une infection doit être exclue. Les maladies pulmonaires induites par le méthotrexate ne sont pas toujours totalement réversibles. Cette lésion peut survenir à tous les dosages.

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

- En raison de ses effets sur **le système immunitaire**, le méthotrexate peut diminuer la réponse aux vaccinations et modifier les résultats des tests immunologiques. Les patients présentant des infections chroniques inactives (par exemple zona, tuberculose, hépatite B ou C) doivent faire l'objet d'une attention particulière en raison d'une activation possible de l'infection. L'administration de vaccins vivants est contre-indiquée pendant le traitement par le méthotrexate.

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant le méthotrexate à faible dose ; dans ce cas, le traitement doit être arrêté. L'absence de signes de régression spontanée du lymphome impose l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique.

De rares cas de pancytopenie mégalo-blastique aiguë ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'antagonistes

de l'acide folique tels que le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Photosensibilité

Une photosensibilité se manifestant par une réaction d'exanthème solaire exagérée a été observée chez certaines personnes prenant du méthotrexate (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP). Sauf indication médicale, l'exposition au soleil intense ou aux rayons UV doit être évitée. Les patients doivent utiliser une protection solaire adéquate pour se protéger du soleil intense.

Les dermatites radio-induites et les érythèmes solaires peuvent réapparaître pendant le traitement par le méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'administration concomitante de méthotrexate pendant la PUVA thérapie.

L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, ou, dans certains cas, d'arrêter le traitement par le méthotrexate. Les épanchements pleuraux et les ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par le méthotrexate (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP).

Des diarrhées et une stomatite ulcéraire peuvent être des effets toxiques et imposent l'interruption du traitement en raison du risque d'entérite hémorragique et de décès dû à une perforation intestinale.

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

Dans le psoriasis, le traitement par le méthotrexate doit être limité aux formes modérées à sévères qui ne répondent pas suffisamment aux formes topiques de thérapie, mais uniquement lorsque le diagnostic a été confirmé par biopsie et/ou après une consultation dermatologique.

Des cas d'encéphalopathie/de leucoencéphalite ont été signalés chez des patients en oncologie recevant un traitement par le méthotrexate et la survenue de tels événements ne peut pas être exclue dans le cas d'un traitement par le méthotrexate dans les indications non oncologiques.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

Fertilité et reproduction

Fertilité

Il a été constaté que le méthotrexate pouvait entraîner une oligospermie, un dysfonctionnement menstruel et une aménorrhée chez les humains, pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci, et une altération de la fertilité, affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse durant la période de son administration effets qui semblent être réversibles après l'interruption du traitement.

Tératogénicité – risque inhérent à la reproduction

Le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des malformations fœtales chez les humains. Par conséquent, les risques possibles d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être abordés avec les patientes fertiles (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP). L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser METOJECT®. Si des femmes en âge de procréer sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée.

Pour des conseils sur les méthodes contraceptives masculines, voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP.

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit chez cette population (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP).

Excipient à effet notable : Sodium

METOJECT®, solution injectable en stylo prérempli contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Protoxyde d'azote

L'utilisation de protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, et conduit à une toxicité accrue telle qu'une myélosuppression sévère imprévisible et une stomatite. Bien qu'il soit possible d'atténuer cet effet par administration de folinate de calcium, l'utilisation concomitante de protoxyde d'azote et de méthotrexate doit être évitée.

Alcool, médicaments hépatotoxiques, médicaments hématotoxiques

Le risque d'effets hépatotoxiques du méthotrexate est majoré en cas de consommation régulière d'alcool ou d'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP).

Une surveillance particulière s'impose chez les patients recevant simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (léflunomide par exemple). Les mêmes précautions doivent être prises en cas de co-administration de médicaments hématotoxiques (léflunomide, azathioprine, rétinoïdes, sulfasalazine par exemple). L'incidence de pancytopenie et l'hépatotoxicité peuvent être augmentées en cas d'association du léflunomide avec le méthotrexate.

Le risque d'hépatotoxicité est majoré en cas d'administration concomitante de méthotrexate et de rétinoïdes tels que l'acitrétine ou l'étrétinate.

Antibiotiques oraux

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent interférer avec la circulation entérohépatique par inhibition de la flore intestinale ou suppression du métabolisme bactérien.

Antibiotiques

Les antibiotiques de type pénicillines, glycopeptides, sulfamides, ciprofloxacine et céfalotine peuvent dans certains cas diminuer la clairance du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations

sériques du méthotrexate et une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Le méthotrexate se lie aux protéines plasmatiques et il peut être déplacé par les autres médicaments liés aux protéines tels que les salicylés, les hypoglycémiantes, les diurétiques, les sulfamides, les diphénylhydantoïnes, les tétracyclines, le chloramphénicol et l'acide p-aminobenzoïque et les anti-inflammatoires acides, ce qui peut entraîner une toxicité accrue en cas d'administration concomitante.

Probénécide, acides organiques faibles, pyrazolés et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le probénécide, les acides organiques faibles tels que les diurétiques de l'anse et les pyrazolés (phénylbutazone) peuvent diminuer l'élimination du méthotrexate et des concentrations sériques plus élevées sont susceptibles de majorer la toxicité hématologique. La toxicité peut également être augmentée en cas d'association de méthotrexate à faible dose et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de salicylés.

Médicaments ayant des effets indésirables sur la moelle osseuse

Il convient de veiller au risque d'altération sévère de l'hématopoïèse en cas de traitement par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprim-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine). L'administration concomitante de méthotrexate et de méthotrexate peut augmenter l'effet hématotoxique du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés. Par conséquent, l'administration concomitante doit être évitée.

Médicaments entraînant une carence en acide folique

L'administration concomitante de produits qui induisent une carence en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprim-sulfaméthoxazole) peut majorer la toxicité du méthotrexate. Une prudence particulière est donc recommandée en cas de déficit en acide folique préexistant.

Produits contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique

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

Autres antirhumatismaux

En général, il n'est pas attendu d'augmentation des effets toxiques du méthotrexate lorsque METOJECT® est co-administré avec d'autres agents antirhumatismaux (par exemple sels

d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine).

Ciclosporine

La ciclosporine est susceptible de potentialiser l'efficacité et la toxicité du méthotrexate. Il en résulte un risque accru d'insuffisance rénale. En outre, il existe une possibilité biologique d'immunosuppression excessive et de complications associées.

Sulfasalazine

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

Mercaptopurine

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

Inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions : la co-administration de méthotrexate et d'oméprazole a retardé l'élimination rénale du méthotrexate. L'association avec le pantoprazole a inhibé l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate et des myalgies et des tremblements ont été observés chez un sujet.

Théophylline

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

Boissons contenant de la caféine ou de la théophylline

La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par le méthotrexate.



Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les femmes

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

Contraception masculine

Il n'a pas été déterminé si le méthotrexate est présent dans le sperme. Les études chez l'animal ont mis en évidence une génotoxicité du méthotrexate, de sorte que le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être complètement exclu. Des preuves cliniques limitées n'indiquent pas un risque accru de malformations ou de fausses couches à la suite d'une exposition paternelle au méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine). A plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour estimer les risques de malformations ou de fausses couches à la suite d'une exposition paternelle.

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

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour des indications non oncologiques (voir rubrique « Contre-indications » du RCP). En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement par méthotrexate

et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci, une information médicale sur les risques d'effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit être fournie. Des échographies devront également être effectuées afin de confirmer le développement normal du fœtus.

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

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

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 42,5 % des femmes enceintes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine), contre un taux de 22,5 % rapporté chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.
- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6 % des naissances vivantes chez les femmes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, contre approximativement 4 % des naissances vivantes chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.

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

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

Allaitement

Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque de réactions indésirables

graves pour le nourrisson allaité, METOJECT® est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique « Contre-indications » du RCP). L'allaitement doit par conséquent être interrompu avant et pendant le traitement.

Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut diminuer la fertilité. Chez les humains, il a été constaté que le méthotrexate pouvait entraîner une oligospermie, un dysfonctionnement menstruel et une aménorrhée pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci. Dans la plupart des cas, ces effets semblent être réversibles après l'interruption du traitement.

Tératogénicité - risque inhérent à la reproduction

Le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des malformations fœtales chez les humains. Par conséquent, les risques possibles d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être abordés avec les patientes fertiles.

L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser METOJECT®. Si des femmes en âge de procréer sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée.

Pour des conseils sur les méthodes contraceptives masculines, voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plupart des effets indésirables graves du méthotrexate comprennent : aplasie médullaire, toxicité pulmonaire, hépatotoxicité, toxicité rénale, neurotoxicité, accidents thromboemboliques, choc anaphylactique et syndrome de Stevens-Johnson.

Les effets indésirables du méthotrexate ayant été observés le plus fréquemment (très fréquents) comprennent des affections gastro-intestinales (p. ex. stomatite, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests de la fonction hépatique (p. ex. élévation de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline). Les autres effets indésirables qui surviennent fréquemment (fréquents) sont la leucopénie, l'anémie, la thrombopénie, les céphalées, la fatigue, la somnolence, la pneumonie, l'alvéolite/la pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, les ulcérations buc-

cales, la diarrhée, l'exanthème, l'érythème et le prurit.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables les plus significatifs sont une inhibition du système hématopoïétique et des troubles gastro-intestinaux.

	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique		leucopénie, anémie, thrombopénie	éosinophilie
Affections du système nerveux		céphalées, fatigue, somnolence	encéphalopathie/ leucoencéphalite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		pneumonie, alvéolite/pneu- monie inter- stitielle souvent associée à une éosinophilie. Les symptômes indiquant une atteinte pulmo- naire potentiel- lement sévère (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche non productive, essoufflement et fièvre.	épistaxis, hémorragie alvéolaire pulmonaire.
Affections gastro- intestinales	stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit, douleurs ab- dominales	ulcérations buc- cales, diarrhées.	
Affections hépato-biliaires (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP)	anomalies des tests de la fonction hépati- que (élévation de l'ALAT, de l'ASAT, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine).		

	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		exanthème, érythème, prurit	exfoliation cutanée / dermatite exfoliative.
Affections musculo- squelettiques et du tissu conjonctif			ostéonécrose de la mâchoire (secondaire au syndrome lym- phoprolifératif).
Affections du rein et des voies urinaires			protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			asthénie, nécrose au point d'injection, œdème.

Description de certains effets indésirables

La survenue et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose utilisée et de la fréquence d'administration. Cependant, des effets indésirables sévères pouvant même survenir à faibles doses, une surveillance régulière et fréquente des patients s'avère indispensable.

Lymphome / syndrome lymphoprolifératif: des cas particuliers de lymphomes et d'autres syndromes lymphoprolifératifs, qui ont diminué dans un certain nombre de cas après l'interruption du traitement par méthotrexate, ont été rapportés.

L'administration sous-cutanée du méthotrexate est bien tolérée localement. Seules des réactions cutanées locales bénignes (telles que sensations de cuisson, érythème, œdème, décoloration, prurit, démangeaisons sévères et douleurs) régressant pendant le traitement, ont été observées.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Toute erreur avérée ou risque d'erreur doit également être déclaré (prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire notamment).



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Les avis de la Commission de la Transparence sont disponibles sur : http://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982919/fr/metoject#histoAvis ou en flashant le QR code ci-contre.

METOTAB® Gé 2,5 mg, comprimé

METOTAB® Gé 10 mg, comprimé sécable

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients » du RCP.
- Insuffisance hépatique (taux de bilirubine supérieurs à 5 mg/dl [85,5 µmol/l], voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP).
- Abus d'alcool.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP).
- Anomalies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie importante.
- Immunodéficience.
- Infections sévères, aiguës ou chroniques, telles que la tuberculose et l'infection par le VIH.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et ulcères gastro-intestinaux actifs connus.
- Allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP).
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Également pour des indications non oncologiques : Grossesse (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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

Le prescripteur doit s'assurer que les patients comprennent bien que le METOTAB® (méthotrexate) doit être pris uniquement **une fois par semaine. Les patients doivent être informés de l'importance de respecter les prises hebdomadaires uniques.**

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée pendant le traitement afin de détecter et d'évaluer dans un laps de temps minimal les signes d'éventuels effets toxiques ou réactions indésirables.

Par conséquent, le méthotrexate doit être administré exclusivement par un médecin ou sous la supervision d'un médecin ayant une connaissance et une expérience suffisantes des traitements par antimétabolites.

Un suivi particulièrement étroit du patient est indiqué à la suite d'une radiothérapie (notamment du bassin), d'une altération fonctionnelle du système hématopoïétique (par exemple, après une radiothérapie ou une chimiothérapie), d'une dégradation de l'état général et chez les personnes âgées et les très jeunes enfants. En raison du risque de réactions toxiques sévères, voire fatales, les patients doivent être clairement informés par le médecin traitant des risques encourus (y compris des signes et symptômes précoces de toxicité) et des mesures de sécurité recommandées. Les patients doivent être informés de la nécessité d'avertir immédiatement leur médecin en cas de symptômes de surdosage, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire des symptômes de surdosage (incluant des analyses de laboratoire régulières).

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

Compte tenu de l'excrétion retardée du méthotrexate chez les patients présentant une insuffisance rénale, ceux-ci doivent être traités avec une prudence toute particulière et uniquement avec de faibles doses de méthotrexate (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP). Le méthotrexate doit être utilisé avec beaucoup de précautions, voire évité, chez les patients présentant une maladie hépatique particulièrement grave, notamment si celle-ci est/a été causée par l'alcool.

Fertilité

Il a été constaté que le méthotrexate pouvait entraîner une altération de la fertilité, une oligospermie, un dysfonctionnement du cycle menstruel et une aménorrhée chez les humains, pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci, affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse durant la période de son administration – effets qui semblent être réversibles après l'interruption du traitement.

Térogénicité - Risque inhérent à la reproduction

Le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des anomalies fœtales chez



les humains. Par conséquent, les effets potentiels sur la reproduction, les fausses couches et les malformations congénitales doivent être abordés avec les patientes en âge de procréer (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP).

Pour des indications non oncologiques, l'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser METOTAB®. Si des femmes en âge de maturité sexuelle sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée.

Pour des conseils sur les méthodes contraceptives masculines, voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP.

Examens et mesures de sécurité recommandés

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

Il convient d'effectuer un examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire, un dosage des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de l'albumine sérique, une radiographie du thorax et des tests de la fonction rénale. Si la situation clinique l'indique, la tuberculose et les hépatites B et C doivent être écartées.

Pendant le traitement

Les examens ci-dessous doivent être réalisés une fois par semaine au cours des deux premières semaines, puis toutes les deux semaines pendant le mois suivant. Ensuite, en fonction de la numération leucocytaire et de la stabilité du patient, ceux-ci seront effectués au moins une fois par mois durant les six mois qui suivent et au moins tous les trois mois par la suite.

Une fréquence de suivi accrue doit également être envisagée lorsque la dose est augmentée. Les patients âgés, en particulier, doivent être examinés fréquemment afin de détecter les premiers signes de toxicité (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP).

- Examen de la bouche et de la gorge à la recherche de **modifications des muqueuses**.
- **Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire.** La suppression hématopoïétique induite par le méthotrexate peut survenir soudainement et avec des doses apparemment sûres. Toute diminution importante du nombre de leucocytes ou de plaquettes indique que le traitement doit être interrompu immédiatement et qu'un traitement symptomatique approprié doit être administré. Il convient d'encourager les patients à signaler à leur médecin tout signe ou symptôme suggérant une infection. Chez les

patients prenant simultanément des médicaments hématotoxiques (par exemple, du léflunomide), la numération sanguine et la numération plaquettaire doivent être étroitement surveillées.

- **Tests de la fonction hépatique** : Le traitement ne doit pas être initié ou doit être interrompu en cas d'anomalies persistantes ou significatives des tests de la fonction hépatique, d'autres examens non invasifs de la fibrose hépatique ou des biopsies hépatiques.

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

Les modifications histologiques, la fibrose et plus rarement la cirrhose du foie peuvent ne pas être précédées de tests anormaux de la fonction hépatique. Il existe des cas de cirrhose où les transaminases sont normales. Par conséquent, des méthodes de diagnostic non invasives pour la surveillance de l'état du foie doivent être envisagées, en plus des tests de la fonction hépatique.

La biopsie hépatique doit être envisagée au cas par cas en tenant compte des comorbidités du patient, de ses antécédents médicaux et des risques liés à la biopsie. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité comprennent une consommation antérieure excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, le diabète sucré, l'obésité et un contact antérieur avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques et un traitement prolongé au méthotrexate.

Des médicaments hépatotoxiques supplémentaires ne doivent pas être administrés pendant le traitement par méthotrexate, sauf en cas de nécessité absolue. La consommation d'alcool doit être évitée (voir rubriques « Contre-indications du RCP » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques doit être entreprise chez les patients prenant simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques.



Une prudence accrue doit être exercée chez les patients atteints de diabète sucré insulino-dépendant, car pendant le traitement par méthotrexate, une cirrhose du foie s'est développée dans des cas isolés sans élévation des transaminases.

- **La fonction rénale** doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires. Si les taux de créatinine sérique sont augmentés, la dose doit être réduite. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le traitement par méthotrexate ne doit pas être administré (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Contre-indications du RCP »).

Le traitement avec des doses modérément élevées ou élevées de méthotrexate ne doit pas être instauré si les valeurs du pH urinaire sont inférieures à 7,0. L'alcalinisation des urines doit être testée à l'aide d'un contrôle périodique du pH (valeur supérieure ou égale à 6,8) pendant au moins les 24 premières heures suivant l'initiation de méthotrexate.

- **Examen des voies respiratoires** - Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout symptôme suggérant un trouble pulmonaire et procéder, si nécessaire, à des tests de la fonction pulmonaire. Des symptômes pulmonaires (notamment une toux sèche non productive) ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate peuvent indiquer des lésions potentiellement dangereuses et nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance attentive. Bien que la présentation clinique varie, les patients atteints de maladies induites par le méthotrexate présentent généralement de la fièvre, une toux, des dyspnées ou une hypoxémie. Une radiographie du thorax doit être pratiquée afin d'exclure toute infection. Une pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique, souvent associée à une hyperéosinophilie sanguine, peut se produire, et des décès ont été rapportés. Les patients doivent être informés du risque de pneumopathie et il convient de leur conseiller de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de toux ou de dyspnée persistantes.

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

Le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et un examen immédiat (incluant une radiographie du thorax) doit être réalisé afin d'exclure

une infection ou une tumeur. En cas de suspicion d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, un traitement par corticostéroïdes doit être instauré et le traitement par méthotrexate ne doit pas être repris.

Les symptômes pulmonaires nécessitent un diagnostic rapide et l'arrêt du traitement par méthotrexate. Des maladies pulmonaires induites par le méthotrexate, telles qu'une pneumopathie, peuvent survenir de manière aiguë à tout moment du traitement, ne sont pas toujours totalement réversibles et ont déjà été constatées avec toutes les doses (y compris une dose aussi faible que 7,5 mg).

Des infections opportunistes peuvent survenir au cours d'un traitement par méthotrexate, y compris la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*, qui peut également avoir une issue fatale. Si un patient développe des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* doit être envisagée.

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

Une prudence toute particulière est également requise en présence d'infections chroniques latentes (par exemple, zona, tuberculose, hépatite B ou C) car ces infections peuvent éventuellement être réactivées.

Précautions d'emploi

• Insuffisance rénale et patients à risque d'insuffisance rénale

Comme le méthotrexate est principalement excrété par voie rénale, une élévation des concentrations sériques pouvant entraîner des effets indésirables sévères peut être attendue en cas d'insuffisance rénale.

Si la fonction rénale est susceptible d'être altérée (par exemple, chez les sujets âgés), un suivi à des intervalles plus courts doit être mis en place. Cela s'applique notamment lorsque des médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui endommagent les reins (par exemple, les AINS) ou qui peuvent éventuellement altérer l'hématopoïèse sont administrés de façon concomitante. Si des facteurs de risque tels que des troubles de la fonction rénale (y compris une légère insuffisance rénale) sont présents, l'administration concomitante d'AINS est déconseillée. Une déshydratation peut également intensifier la toxicité du méthotrexate (voir le suivi de la fonction rénale).



• **Système immunitaire**

En raison de ses effets sur le système immunitaire, le méthotrexate peut altérer la réponse aux vaccinations et affecter les résultats des tests immunologiques. Une vaccination concomitante avec des vaccins vivants doit être évitée.

• **Lymphomes malins**

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant du méthotrexate à faible dose, auquel cas le traitement doit être interrompu. Si le lymphome ne régresse pas spontanément, un traitement cytotoxique doit être instauré.

• **Épanchements pleuraux ou ascites**

Les épanchements pleuraux et ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par méthotrexate (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP).

• **Troubles entraînant une déshydratation tels que des vomissements, une diarrhée ou une stomatite**

Les troubles entraînant une déshydratation, tels que des vomissements, une diarrhée ou une stomatite, peuvent accroître la toxicité en raison de la concentration élevée du principe actif. Dans ce cas, le traitement par méthotrexate doit être interrompu jusqu'à disparition des symptômes.

Il est important de détecter toute élévation de la concentration du principe actif dans les 48 heures suivant le début du traitement, sinon une intoxication irréversible au méthotrexate pourrait se produire.

Une diarrhée et une stomatite ulcéreuse peuvent indiquer des manifestations toxiques et nécessitent l'arrêt du traitement, sinon une entérite hémorragique et un décès par perforation intestinale pourraient survenir. En cas d'hématémèse, de selles noires ou de sang dans les selles, le traitement doit être interrompu.

• **Supplémentation en acide folique**

En cas d'intoxication aiguë au méthotrexate, les patients peuvent nécessiter un traitement à l'acide folinique. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique peut réduire l'intoxication au méthotrexate, notamment les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopecie et l'élévation des enzymes hépatiques.

Il est recommandé de contrôler les taux de vitamine B12 avant l'instauration d'une supplémentation en acide folique, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, car la prise d'acide folique peut masquer un déficit en vitamine B12.

• **Produits vitaminiques**

Les préparations vitaminiques ou les autres produits contenant de l'acide folique, de l'acide folinique ou leurs dérivés peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » du RCP).

• **Photosensibilité**

Une photosensibilité se manifestant par une réaction d'exanthème solaire exagérée a été observée chez certaines personnes prenant du méthotrexate (voir rubrique « Effets indésirables » du RCP). Sauf indication médicale, l'exposition au soleil intense ou aux rayons UV doit être évitée. Les patients doivent utiliser une protection solaire adéquate pour se protéger du soleil intense.

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

• **Toxicité cutanée**

Réactions dermatologiques sévères, parfois fatales, y compris des nécrolyses épidermiques toxiques (syndrome de Lyell) ou le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées après une ou plusieurs doses de méthotrexate.

• **Encéphalopathie/Leucoencéphalopathie**

Des cas d'encéphalopathie et/ou de leucoencéphalopathie ont été signalés chez des patients cancéreux traités par méthotrexate, il n'est donc pas possible d'exclure la survenue de ces pathologies chez les patients traités pour des indications non oncologiques.

• **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**

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



Excipient à effet notoire :

Les comprimés de METOTAB® contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Le risque d'une interaction entre des AINS et le méthotrexate doit être pris en compte chez les patients traités à faibles doses de méthotrexate, notamment en cas d'insuffisance rénale. Si un traitement en association est requis, la numération de formule sanguine et la fonction rénale doivent être surveillées. La prudence est de mise si des AINS et du méthotrexate sont administrés dans les 24 heures. En effet, dans un tel cas, les taux plasmatiques de méthotrexate peuvent augmenter, ce qui peut accroître la toxicité. Des études chez l'animal ont montré que les AINS, y compris l'acide salicylique, réduisaient la sécrétion tubulaire du méthotrexate et augmentaient ses effets toxiques en conséquence. Cependant, lors des études cliniques, lorsque des AINS et de l'acide salicylique étaient administrés de manière adjuvante à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucune augmentation des effets indésirables n'était observée. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par ces médicaments peut se poursuivre lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose mais uniquement sous étroite surveillance médicale.

Les patients qui prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine et les rétinoïdes) au cours d'un traitement par méthotrexate doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin de détecter une éventuelle augmentation de l'hépatotoxicité. La consommation d'alcool doit être évitée au cours du traitement par méthotrexate (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP). La consommation régulière d'alcool et l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques augmentent la probabilité d'effets indésirables hépatotoxiques du méthotrexate.

L'administration d'autres médicaments hématotoxiques accroît la probabilité d'effets indésirables hématotoxiques sévères au méthotrexate. L'administration concomitante de métamizole et de méthotrexate peut augmenter l'effet hématotoxique du méthotrexate, en particulier chez les patients âgés. Par conséquent, l'administration concomitante doit être évitée.

Les interactions pharmacocinétiques entre le méthotrexate, les anticonvulsivants (réduction des concentrations sériques de

méthotrexate) et le 5-fluorouracile (augmentation de la demi-vie du 5-fluorouracile) devront être surveillées.

Les salicylés, la phénylbutazone, la diphenylhydantoïne (= phénytoïne), les barbituriques, les tranquillisants, les contraceptifs oraux, les tétracyclines, les dérivés de l'amidopyrine, les sulfamides, les diurétiques thiazidiques, les hypoglycémisants oraux, la doxorubicine et l'acide para-aminobenzoïque déplacent le méthotrexate de sa liaison avec l'albumine sérique et augmentent dès lors sa biodisponibilité et donc sa toxicité (augmentation indirecte de la dose).

Le probénécide et les acides organiques faibles peuvent également diminuer la sécrétion tubulaire du méthotrexate et, par conséquent, induire une augmentation indirecte de la dose.

Les antibiotiques tels que la pénicilline, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, dans certains cas, diminuer la clairance rénale du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate ainsi qu'une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non résorbables à large spectre peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique en inhibant la flore intestinale ou en supprimant le métabolisme bactérien.

En cas de traitement (préalable) par des médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse (par exemple, les sulfamides, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, le chloramphénicol, la pyriméthamine), la possibilité de troubles hématopoïétiques importants doit être prise en compte.

L'administration concomitante de médicaments qui peuvent causer un déficit en acide folique (par exemple, les sulfamides, le triméthoprim/sulfaméthoxazole) peut accroître la toxicité du méthotrexate. Par conséquent, la prudence est recommandée chez les patients qui présentent un déficit en acide folique préexistant.

À l'inverse, l'administration concomitante de médicaments contenant de l'acide folinique ou de préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peut altérer l'efficacité du méthotrexate.

L'association du méthotrexate et de la sulfasalazine peut accroître l'effet du méthotrexate car la sulfasalazine entraîne l'inhibition de la synthèse d'acide folique. Cela



peut augmenter les risques d'effets indésirables, même si, dans plusieurs études, ceux-ci n'ont été observés que chez certains patients.

La ciclosporine peut potentialiser l'efficacité et la toxicité du méthotrexate. Il existe un risque d'immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération lorsque l'association est utilisée.

L'utilisation de protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, et conduit à une toxicité accrue telle qu'une myélosuppression sévère imprévisible, une stomatite et une neurotoxicité lors d'une administration intrathécale. Tandis que cet effet peut être réduit en administrant du folinate de calcium, une utilisation concomitante doit être évitée.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole ou le pantoprazole, peut provoquer des interactions : l'administration concomitante de méthotrexate et d'oméprazole retarde l'élimination rénale du méthotrexate. Dans un cas, alors que le méthotrexate avait été associé au pantoprazole, l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate avait été inhibée et une myalgie et des frissons étaient survenus.

L'application de procabazine pendant un traitement à fortes doses de méthotrexate augmente le risque d'altération de la fonction rénale. La consommation excessive de boissons contenant de la caféine, ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir), doit être évitée pendant le traitement par méthotrexate car l'efficacité du méthotrexate peut se trouver diminuée par l'interaction potentielle entre le méthotrexate et les méthylxanthines au niveau des récepteurs de l'adénosine.

Le traitement par l'association de méthotrexate et de léflunomide est susceptible d'accroître le risque de pancytopenie. En particulier, lors d'interventions de chirurgie orthopédique associées à un risque élevé d'infection, une association de méthotrexate et de médicaments immunomodulateurs doit être utilisée avec prudence.

La cholestyramine peut augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate en interférant avec la circulation entérohépatique.

La possibilité d'un ralentissement de la clairance du méthotrexate doit être envisagée en cas d'association avec d'autres médicaments cytostatiques.

La radiothérapie pendant l'utilisation de méthotrexate peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou des os. Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline. Par conséquent, lors d'un traitement concomitant avec du méthotrexate, les concentrations de théophylline sérique doivent être surveillées.

L'administration combinée de mercaptopurine et de méthotrexate peut accroître la biodisponibilité de la mercaptopurine, peut-être en raison de l'inhibition du métabolisme de la mercaptopurine.

Compte tenu de ses effets potentiels sur le système immunitaire, le méthotrexate peut fausser les résultats de la vaccination et les résultats d'analyses (procédures immunologiques visant à évaluer la réaction immunitaire). Lors d'un traitement par méthotrexate, une vaccination concomitante avec des vaccins vivants doit être évitée (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP).



Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

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

Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Contraception masculine

Il n'a pas été déterminé si le méthotrexate est présent dans le sperme. Les études chez l'animal ont mis en évidence une génotoxicité du méthotrexate, de sorte que le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être complètement exclu. Des preuves cliniques limitées n'indiquent pas un risque accru de malformations ou de fausse couche à la suite d'une exposition paternelle à du méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine). Pour de plus

fortes doses, les données sont insuffisantes pour estimer les risques de malformations ou de fausse couche à la suite d'une exposition paternelle.

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

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour des indications non oncologiques (voir rubrique « Contre-indications » du RCP). En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement par méthotrexate et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci, une information médicale sur les risques d'effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit être fournie. Des échographies devront également être effectuées afin de confirmer le développement normal du fœtus. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, notamment au cours du premier trimestre (voir rubrique « Données de sécurité préclinique » du RCP). Le méthotrexate s'est avéré tératogène chez les humains ; des cas de mort fœtale, des fausses couches et/ou des anomalies congénitales ont été rapportés (par ex. cranio-faciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités).

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

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 42,5 % des femmes enceintes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine), contre un taux de 22,5 % rapporté chez des patientes atteintes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.
- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6 % des naissances vivantes chez les femmes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, contre approximativement 4 % des naissances vivantes chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques

comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.

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

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

Lorsqu'il est utilisé pour des indications oncologiques, le méthotrexate ne doit pas être administré pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre de grossesse. Dans chaque cas, le bénéfice du traitement doit être mis en balance avec le risque encouru par le fœtus. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant un traitement par méthotrexate, il conviendra d'informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus.

Fertilité

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

Allaitement

Comme le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut s'avérer toxique pour le nourrisson, le traitement est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique « Contre-indications » du RCP). L'allaitement doit être interrompu avant le traitement.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En général, l'incidence et la sévérité des effets indésirables sont considérées comme étant dose dépendantes.

Dans les indications oncologiques, la myélosuppression et la mucite constituent les principaux effets toxiques dose-limitants du méthotrexate. La sévérité de ces réactions dépend de la dose, du mode et de la durée de traitement par le méthotrexate. La mucite apparaît généralement 3 à 7 jours après l'administration du méthotrexate, la leucopénie et la thrombocytopénie suivent quelques jours plus tard. Chez les patients présentant des mécanismes d'élimination altérés, la myélosuppression et la mucite sont généralement réversibles au bout de 14 à 28 jours.

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

Les effets indésirables liés au méthotrexate les plus fréquemment observés (très fréquents) incluent les troubles gastro-intestinaux (par exemple, stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (par exemple, élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline). Les autres effets indésirables survenant fréquemment (fréquents) sont les suivants : leucopénie, anémie, thrombopénie, maux de tête, fatigue, somnolence, pneumonie, alvéolite/pneumopathie interstitielle souvent associée à une hyperéosinophilie, ulcères buccaux, diarrhée, exanthème, érythème et prurit.

La survenue et la sévérité de ces effets indésirables dépendent de la posologie et de la fréquence d'administration du méthotrexate. Des effets indésirables peuvent cependant apparaître, même avec de faibles doses, il est donc impératif que le médecin traitant surveille étroitement les patients (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP).

La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés tôt. Si de tels effets indésirables surviennent, il convient de réduire la dose ou d'interrompre le traitement et de prendre des mesures appropriées (voir rubrique « Surdosage » du RCP). Le traitement par méthotrexate doit uniquement être repris avec beaucoup de prudence, après avoir soigneusement évalué la nécessité du traitement et en faisant preuve d'une vigilance accrue afin de détecter une éventuelle récurrence de la toxicité.

Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, thrombo- cytopénie, anémie	Hémorragies
Affections du système nerveux		Maux de tête Fatigue, Somnolence	Encéphalopathie/ Leuco- encéphalopathie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Alvéolite interstitielle/ pneumonie (potentielle- ment fatale)	Hémorragie alvéolaire pulmonaire ¹
Affections gastro- intestinales ¹	Perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, inflammation et ulcération de la muqueuse buccopharyn- gée, Stomatite, dyspepsie	Diarrhée	
Affections hépato-biliaires	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT [GPT], ASAT [GOT], phosphatase alcaline et bilirubine)		Hépatite et insuffisance hépatique ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème, exanthème, Prurit	Exfoliation cutanée / dermatite exfoliative
Affections musculo- squelettiques et systémiques			Ostéonécrose de la mâchoire (secondai- re au syndrome lymphoprolifératif)

	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infections	Nocardiose, histo- plasmose et cryp- tocoque, herpès simplex disséminé
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème

¹ Effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé pour des indications rhumatologiques ou apparentées

² Voir remarques sur la biopsie du foie à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

Population pédiatrique

Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent soient les mêmes que chez l'adulte.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents, rares ou très rares consultez le résumé des caractéristiques du produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Toute erreur avérée ou risque d'erreur doit également être déclaré (prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire notamment).



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Les avis de la Commission de la Transparence sont disponibles sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3382729/fr/metotab-methotrexate ou en flashant le QR code ci-contre.

// Donner chaque jour le meilleur de nous-même pour développer des traitements essentiels reconnus et innovants, y compris dans des domaines thérapeutiques délaissés ou peu couverts. //



2 sites de PRODUCTION en Europe dédiés à la production de médicaments injectables

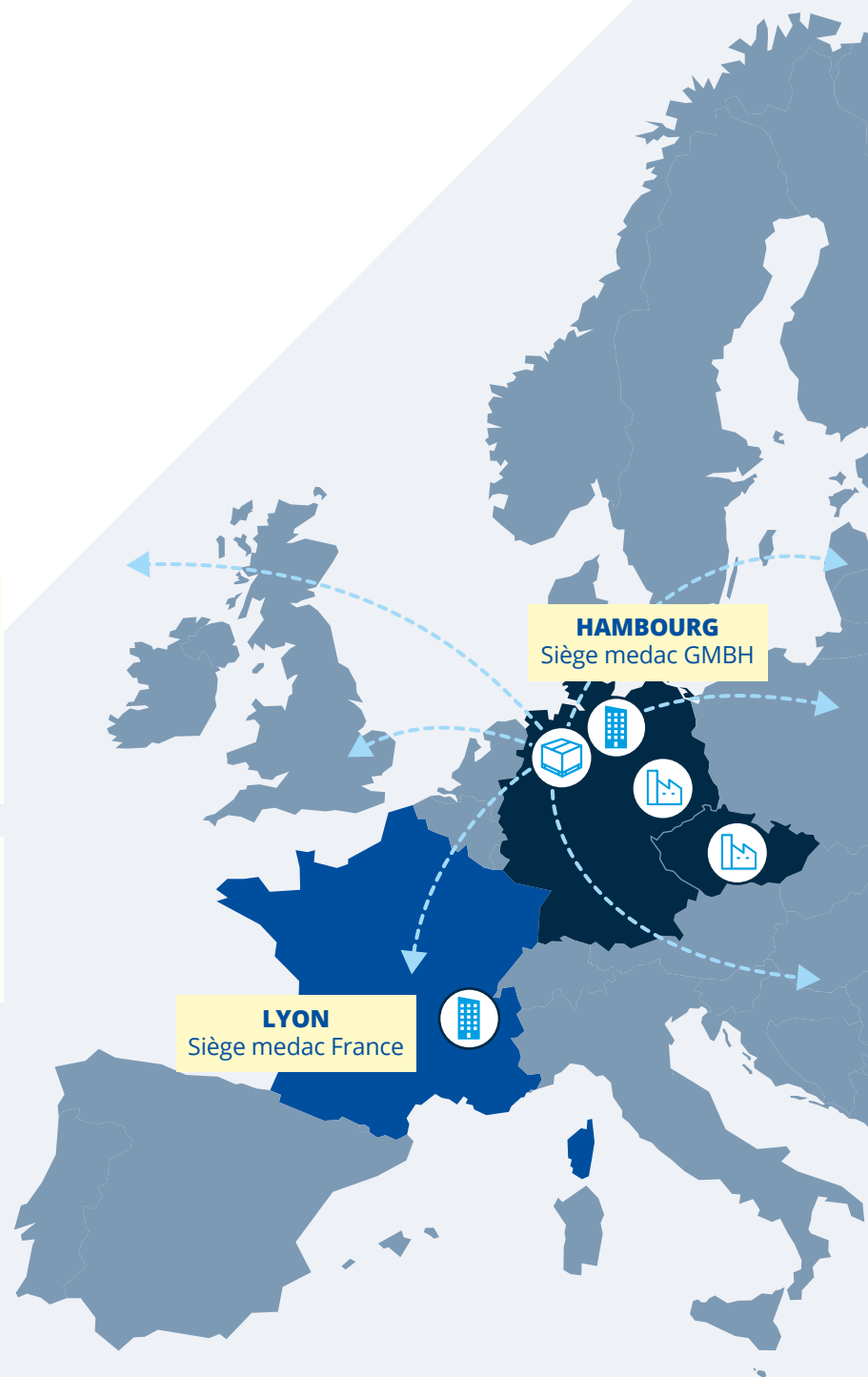
- **Oncomed** en République Tchèque
- **Oncotec** en Allemagne approuvée par la FDA



1 site de CONDITIONNEMENT et de LOGISTIQUE dédié

- **Tornesch** en Allemagne

Retrouvez-nous sur
<https://www.medac.fr>



**“ MEDAC s’engage depuis près de 20 ans
pour vos patients atteints de maladies
inflammatoires chroniques ”**

NOTES



*PR : Polyarthrite rhumatoïde

medac ne peut être tenu responsable des contenus de tiers référencés dans le présent document.

medac s'engage à respecter la Charte de l'Information Promotionnelle et le référentiel de Certification qui lui est associé. Vous pouvez vous exprimer auprès de medac, sur la qualité de la visite médicale, en particulier sur votre appréciation de la qualité scientifique de la visite médicale, son objectivité et sa conformité aux lois et règlements ainsi qu'à la charte et aux règles de déontologie. Vous êtes invités à donner votre avis sur la visite en adressant vos commentaires :

par courrier :

medac
1 rue Croix Barret
69007 Lyon

ou par mail :

infomed@medac.fr

La personne ayant une activité promotionnelle effectuant cette visite peut remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du Code de la santé publique au format papier ou électronique. Elle se tient également à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie et répondre à vos questions.

Les informations relatives au traitement de vos données personnelles par medac dans le cadre de nos interactions sont disponibles au lien suivant :

<https://www.medac.fr/pages/protection-des-donnees-personnelles2>.

Conformément à la législation relative à la protection des données personnelles, vous pouvez, à tout moment, exercer vos droits listés dans notre note d'information par courrier à medac, 1 rue Croix Barret 69007 LYON ou par mail à l'adresse : contact@medac.fr.



BIBLIOGRAPHIE

1. Résumé des Caractéristiques du Produit METOJECT[®], solution injectable en stylo prérempli.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit METOTAB[®] Gél 2,5 mg, comprimé et METOTAB[®] Gél 10 mg, comprimé sécable.
3. Notice d'utilisation du produit METOJECT[®], solution injectable en stylo prérempli.
4. Fiche pratique du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI). Conduite à tenir en cas de voyage. Décembre 2016.
5. Notice d'utilisation du produit METOTAB[®] Gél 2,5 mg, comprimé et METOTAB[®] Gél 10 mg, comprimé sécable.
6. Avis de la Commission de la Transparence de RINVOQ[®] du 22 avril 2020.
7. Fautrel, et al. 2024 update of the recommendations of the French Society of Rheumatology for the diagnosis and management of patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2024;91(6):105790.
8. Avis de la Commission de la Transparence de XELJANZ[®] du 20 avril 2022.
9. Avis de la Commission de la Transparence de SKYRIZI[®] du 23 mars 2022.
10. Amatore F, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. JEADV 2019. DOI: 10.1111/jdv.15340.
11. Avis de la Commission de la Transparence de SOTYKTU[®] du 22 novembre 2023.
12. Avis de la Commission de la Transparence METOJECT[®], solution injectable en stylo prérempli du 5 février 2020.
13. Avis de la Commission de la Transparence de SKYRIZI[®] du 7 juillet 2021.
14. Avis de la Commission de la Transparence METOJECT[®], solution injectable en stylo prérempli du 6 novembre 2019.
15. SNFGE, CREG, GETAID. Conseil de pratique. Méthotrexate dans les MICI : bilan initial et suivi. Février 2019.
16. Fiche pratique du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI). Que faire avant d'initier le méthotrexate. Décembre 2016.
17. Fiche pratique du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI). Que faire en cas d'anomalies hépatiques et digestives ? Décembre 2016.
18. Warren B et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet (2017) 389:528-537.
19. Avis de la Commission de la Transparence METOJECT[®], solution injectable en stylo prérempli du 16 mars 2016.
20. Braun J et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum. 2008 ;58 : 73-81.
21. Avis de la Commission de la Transparence de METOJECT[®], solution injectable en seringue préremplie du 10 mai 2006.

À CHACUN SON **meto**

meto
TAB®
méthotrexate comprimé

● **2,5 mg**
Boîte de 24 comprimés

● **10 mg**
Boîte de 10 comprimés **sécables**

En plaquette
prédécoupée **unitaire**



meto
/ect® STYLO
méthotrexate 50 mg/ml

7,5 mg/ 0,15 ml	10 mg/ 0,20 ml	12,5 mg/ 0,25 ml	15 mg/ 0,30 ml	17,5 mg/ 0,35 ml
20 mg/ 0,40 ml	22,5 mg/ 0,45 ml	25 mg/ 0,50 ml	27,5 mg/ 0,55 ml	30 mg/ 0,60 ml

Liste I. Agrée coll. Remb. Sec. Soc. METOTAB® à 100 % et METOJECT® à 65 %.
METOTAB® Gé 2,5 mg, comprimé et METOTAB® Gé 10 mg, comprimé
sécable sont eurogénériques de Maxtrex® 2,5 mg et 10 mg, spécialités non
commercialisées en France, non inscrites au répertoire des génériques.



medac

Information médicale/
Pharmacovigilance/
Réclamations qualité :
informed@medac.fr

medac SAS au capital de 40 000 euros
RCS LYON 530 641 042
1 rue Croix Barret 69007 Lyon
+33 (0)4 37 66 14 70 - www.medac.fr