ANSM - Mis à jour le : 09/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMETH 25 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 seringue préremplie de 1 ml contient 25 mg de méthotrexate.

1 ml de solution injectable contient 25 mg de méthotrexate (sous forme de méthotrexate disodique).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution limpide de couleur jaune, ayant un pH compris entre 8,0 et 9,0 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IMETH est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte,
- des formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite juvénile idiopathique, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- du psoriasis *vulgaris s*évère et invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitements conventionnels telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et du rhumatisme psoriasique sévère chez l'adulte,
- des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Les patients doivent être instruits et formés à la technique d'injection adaptée lorsqu'ils s'autoadministrent du méthotrexate. La première injection de IMETH doit être réalisée sous

surveillance médicale directe.

Avertissement important concernant l'administration de IMETH (méthotrexate)

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique active, du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la maladie de Crohn, IMETH (méthotrexate) **doit être utilisé une fois par semaine seulement**. Des erreurs de posologie lors de l'utilisation de IMETH (méthotrexate) peuvent entraîner des effets indésirables graves, voire le décès du patient. Veuillez lire très attentivement cette rubrique du résumé des caractéristiques du produit.

Posologie

Posologie destinée aux patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :

La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine, à administrer par voie sous-cutanée. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la posologie initiale peut être augmentée. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg.

Cependant, des doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 semaines environ.

Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

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

La posologie recommandée est de 10 à 15 mg/m² de surface corporelle par semaine. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie hebdomadaire peut être portée jusqu'à 20 mg/m^2 de surface corporelle par semaine. Néanmoins, une augmentation de la fréquence de suivi est indiquée en cas d'augmentation de la dose.

L'administration parentérale est limitée à l'injection par voies sous-cutanée.

Les patients souffrant d'arthrite juvénile idiopathique doivent toujours être référés à un service de rhumatologie spécialisé dans le traitement des enfants et adolescents.

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

Posologie destinée aux patients atteints de psoriasis *vulgaris* ou de rhumatisme psoriasique :

Il est recommandé d'administrer une quantité test de 5 à 10 mg par voie parentérale, une semaine avant le traitement, pour détecter d'éventuelles réactions indésirables idiosyncrasiques. La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate à administrer, une fois par semaine, par voie sous-cutanée. La posologie doit être augmentée progressivement, mais ne devra généralement pas dépasser 25 mg de méthotrexate par semaine. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut généralement être attendue après 2 à 6 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

La posologie doit être augmentée si nécessaire mais ne doit généralement pas dépasser la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg. Dans quelques cas exceptionnels, une

posologie plus élevée peut être cliniquement justifiée mais sans jamais dépasser une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate, faute de quoi la toxicité augmentera de manière importante.

Posologie destinée aux patients adultes atteints de la maladie de Crohn :

- Initiation du traitement :

25 mg par semaine administrés par voie sous-cutanée.

Une réponse au traitement est attendue après approximativement 8 à 12 semaines.

- Poursuite du traitement :

15 mg par semaine administrés par voie sous-cutanée.

Ce médicament n'est pas indiqué pour une utilisation en pédiatrie chez des patients atteints de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.1).

Patients atteints d'insuffisance rénale :

IMETH doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	% de la dose à administrer
? 60	100%
30 – 59	50%
30	IMETH ne doit pas être utilisé.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Le méthotrexate doit être administré avec beaucoup de prudence, voire évité, chez les patients qui présentent ou ont présenté une maladie hépatique sévère, particulièrement si elle est liée à l'alcool. Si la bilirubine est > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), le méthotrexate est contre-indiqué. Pour la liste complète des contre-indications, voir rubrique 4.3.

Utilisation chez les patients âgés :

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés, du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la diminution des réserves d'acide folique, liées au vieillissement.

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

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

Durée et mode d'administration :

Ce médicament est exclusivement à usage unique.

IMETH peut être administré par voie sous-cutanée (voir également rubrique 6.6).

La durée totale du traitement sera déterminée par le médecin.

Inspecter visuellement la solution avant usage.

Utiliser uniquement si la solution est limpide et pratiquement exempte de particules.

Eviter tout contact du méthotrexate avec la peau et les muqueuses. En cas de contamination, rincer immédiatement les zones touchées avec une grande quantité d'eau (voir rubrique 6.6).

IMETH est un traitement à long terme de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du psoriasis *vulgaris* sévère et du rhumatisme psoriasique.

Polyarthrite rhumatoïde

Une réponse au traitement chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde est attendue après 4 à 8 semaines. Les symptômes peuvent réapparaître après l'arrêt du traitement.

Formes sévères de psoriasis *vulgaris* et rhumatisme psoriasique

Une réponse au traitement est généralement attendue après 2 à 6 semaines. Le tableau clinique et les résultats des analyses biologiques, permettent de décider l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Maladie de Crohn

Une réponse au traitement est attendue après approximativement 8 à 12 semaines.

Remarque

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

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

4.3. Contre-indications

IMETH est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance hépatique sévère, si la bilirubine sérique est > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (voir rubrique 4.2),
- alcoolisme,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min - voir également rubriques 4.2 et 4.4),
- anomalies préexistantes de la crase sanguine, telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie importante,
- immunodéficience,
- infections sévères, chroniques ou graves telles que la tuberculose et l'atteinte par le VIH,

- stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée,

- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6),

- vaccination concomitante par des vaccins vivants.

4.4. 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 tous les jours. Une utilisation incorrecte du méthotrexate peut provoquer des effets indésirables graves, y compris potentiellement fatals. Le personnel soignant et les patients doivent en être clairement informés.

Les patients soumis au traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée afin de détecter et d'évaluer les éventuels effets toxiques ou réactions indésirables dans un délai minimum. Le méthotrexate ne doit donc être administré que par ou sous la surveillance de médecins dont les connaissances et l'expérience incluent l'utilisation de traitements antimétaboliques. Étant donné le risque d'effets toxiques graves, voire fatals, le patient doit être parfaitement informé par le médecin des risques qu'il encourt et des mesures de sécurité recommandées (y compris des signes et symptômes précoces de toxicité). Il doit être informé de la nécessité de consulter immédiatement son médecin en cas de symptômes d'intoxication, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire de ces symptômes d'intoxication (notamment analyses biologiques régulières).

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

Il faut éviter tout contact entre méthotrexate et la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, les zones touchées doivent être rincées avec une grande quantité d'eau.

Fertilité et reproduction

Fertilité

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

Tératogénicité – Risques pour la reproduction

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

Pour des conseils en matière de contraception chez les hommes, voir rubrique 4.6.

Examens et mesures de sécurité recommandés

Avant d'instaurer ou de ré-instituer un traitement par méthotrexate après une période de repos : examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et numération plaquettaire, enzymes hépatiques, bilirubine, albumine sérique, radiographie thoracique et tests de la fonction rénale. Si cela est cliniquement justifié, exclure une tuberculose et une hépatite.

Au cours du traitement (une fois par semaine au cours des deux premières semaines, puis toutes les deux semaines pendant le mois suivant ; par la suite, en fonction de la numération leucocytaire et de l'équilibre du patient, au moins une fois par mois durant les six mois qui suivent, et au moins tous les trois mois après cela) :

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

1. Examen de la cavité buccale et de la gorge à la recherche de modifications des muqueuses.
2. Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et de plaquettes. La suppression hématopoïétique que provoque le méthotrexate peut survenir soudainement et lors de l'utilisation de posologies habituellement sûres. Toute chute importante du nombre de leucocytes ou de plaquettes impose l'arrêt immédiat du médicament et l'instauration d'un traitement symptomatique adéquat. Il faut conseiller aux patients de signaler tous les signes et symptômes évocateurs d'une infection. Chez les patients prenant simultanément des médicaments hématotoxiques (par exemple le léflunomide), la numération de formule sanguine et numération plaquettaire doivent être étroitement surveillées. Lors de traitements à long terme par le méthotrexate, des biopsies de moelle osseuse sont indispensables.
3. Analyses de la fonction hépatique :

   Le traitement ne doit pas être instauré ou doit être arrêté en présence d'anomalies persistantes ou significatives des tests de la fonction hépatique, d'autres examens non invasifs visant à détecter une fibrose hépatique ou des biopsies hépatiques.

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

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

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

   Une prudence toute particulière est de mise chez les patients atteints de diabète insulinodépendant parce que, dans des cas isolés, une cirrhose hépatique peut se développer sans élévation des transaminases au cours du traitement par méthotrexate.
4. La fonction rénale doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires (voir rubriques 4.2 et 4.3).

   En cas d'élévation de la créatinine sérique, la dose doit être réduite. Si le taux de créatinine sérique est supérieur à 2 mg/dl, le traitement par méthotrexate ne doit pas être administré.

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

Lorsque la fonction rénale risque d'être altérée (par exemple chez les sujets âgés), la surveillance doit être plus fréquente. Ceci s'applique particulièrement lors de l'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui entraînent des altérations rénales (par exemple les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou qui sont susceptibles d'altérer l'hématopoïèse. En présence de facteurs de risque tels qu'une altération - même limite - de la fonction rénale, l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée. La déshydratation peut également augmenter la toxicité du méthotrexate.

5. Evaluation du **système respiratoire** :

   Il convient de rechercher attentivement d'éventuels symptômes d'altération de la fonction pulmonaire en interrogeant le patient, et de faire le test si nécessaire.

   Une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique souvent associée à une hyperéosinophilie sanguine peut se produire, et des cas fatals ont été rapportés. Les symptômes sont généralement une dyspnée, de la toux (en particulier une toux sèche non productive), une douleur thoracique et de la fièvre. Ils doivent être contrôlés lors de chaque visite de suivi.

   Les patients doivent être informés du risque de pneumonie et il faut leur conseiller de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de toux ou d'une dyspnée persistantes.

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

   Le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et un examen approfondi (incluant une radiographie du thorax) doit être pratiqué afin d'exclure une infection ou une tumeur. En cas de suspicion d'une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate, un traitement par des corticostéroïdes doit être instauré et le traitement par méthotrexate ne doit pas être repris.

   Les maladies pulmonaires induites par le méthotrexate ne sont pas toujours totalement réversibles.

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

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

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

   Une attention particulière est également requise en présence d'infections chroniques non évolutives (par exemple zona, tuberculose, hépatite B ou C), car il faut en craindre une éventuelle activation.

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

par des vaccins vivants doit être évitée.

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

La demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est prolongée chez les patients présentant une accumulation de liquide dans des cavités de l'organisme (« espace supplémentaire »), comme par exemple des ascites ou des épanchements pleuraux. Les épanchements pleuraux et ascites doivent être draînés avant l'instauration du traitement par méthotrexate.

Des situations pouvant entraîner une déshydratation, telles que les vomissements, la diarrhée, la stomatite, peuvent accroître la toxicité du méthotrexate du fait de l'augmentation de la concentration plasmatique du médicament. Dans ces cas, l'administration de méthotrexate doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes.

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

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

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

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

L'utilisation chez les enfants de moins de 3 ans est déconseillée en raison de l'insuffisance des données d'efficacité et d'innocuité disponibles pour cette population (voir rubrique 4.2).

Photosensibilité

Une photosensibilité se manifestant par une réaction d'exanthème solaire exagérée a été observée chez certaines personnes prenant du méthotrexate (voir rubrique 4.8). Sauf indication médicale, l'exposition au soleil intense ou aux rayons UV doit être évitée. Les patients doivent utiliser une protection solaire adéquate pour se protéger du soleil intense.

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

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

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

+ Médicaments néphrotoxiques

Des études effectuées chez l'animal ont montré une diminution de la sécrétion tubulaire du méthotrexate et, par conséquent, une augmentation de ses effets toxiques avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide salicylique. Néanmoins, lors d'études

cliniques, l'administration concomitante d'AINS et d'acide salicylique à des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde n'a pas permis d'observer une augmentation des effets indésirables. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par ces médicaments peut se poursuivre lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose et uniquement sous surveillance médicale attentive.

+ Alcool, médicaments hépatotoxiques et autres médicaments hématotoxiques

La consommation régulière d'alcool et l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques accroît la probabilité d'effets hépatotoxiques du méthotrexate.

Les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques et hématotoxiques (par exemple léflunomide, azathioprine, sulfasalazine et rétinoïdes) doivent faire l'objet d'un suivi attentif en ce qui concerne une éventuelle augmentation de la toxicité hépatique. La consommation d'alcool doit être évitée au cours du traitement par IMETH.

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

+ Médicaments anticonvulsivants

Les interactions pharmacocinétiques entre méthotrexate, médicaments anticonvulsivants (réduction des concentrations sanguines de méthotrexate) et 5-fluoro-uracile (augmentation du t½ du 5-fluoro-uracile) sont à considérer.

+ Salicylés, phénylbutazone, phénytoïne, barbituriques, tranquillisants, contraceptifs oraux, tétracyclines, dérivés de l'amidopyrine, sulfamides et acide para-aminobenzoïque

Ils entraînent un déplacement de la liaison du méthotrexate avec la sérumalbumine et augmentent en conséquence sa biodisponibilité (augmentation indirecte de la dose).

+ Probénécide et acides organiques faibles

Ils peuvent également inhiber la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate, et donc induire une augmentation indirecte de la dose.

+ Antibiotiques

Les antibiotiques tels que les pénicillines, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, chez certains patients, diminuer la clairance rénale du méthotrexate, et ainsi entraîner une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate associée à une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

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

+ Substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse

En cas de (pré)traitement par des substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine), la possibilité de troubles hématopoïétiques importants est à envisager.

+ Médicaments qui induisent une carence en acide folique

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

Par ailleurs, l'administration concomitante de médicaments contenant de l'acide folinique ou de préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou leurs dérivés peut diminuer l'efficacité du méthotrexate.

+ Médicaments antirhumatismaux

Une augmentation de toxicité du méthotrexate est attendue lors de l'utilisation de IMETH en association avec d'autres médicaments antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporine).

+ Sulfasalazine

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

+ 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 : l'administration concomitante de méthotrexate et d'oméprazole retarde l'élimination rénale du méthotrexate. L'association avec le pantoprazole inhibe l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate, et des myalgies et tremblements ont été observés chez un patient.

+ Caféine ou théophylline

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

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 ; l'efficacité du méthotrexate peut se trouver diminuée par une possible interaction au niveau des récepteurs de l'adénosine entre méthotrexate et méthylxanthines.

+ Léflunomide

L'administration combinée de méthotrexate et de léflunomide peut accroître le risque de pancytopénie.

+ Mercaptopurines

Le méthotrexate augmente les taux plasmatiques de mercaptopurines. Par conséquent, l'association de ces substances peut nécessiter une adaptation de posologie.

+ Médicaments immunomodulateurs

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

+ Anesthésiques

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.

+ Colestyramine

La colestyramine peut augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate par interruption de la circulation entérohépatique.

+ Autres médicaments cytostatiques

Une diminution de la clairance du méthotrexate doit être envisagée en cas d'association avec d'autres médicaments cytostatiques.

+ Radiothérapie

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

+ Vaccins vivants

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par méthotrexate, et utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformations associé au méthotrexate et il convient d'exclure avec certitude une grossesse en prenant des mesures appropriées, par exemple un test de grossesse. Pendant le traitement, les tests de grossesse doivent être répétés en cas de nécessité clinique (par exemple suite à une interruption de la contraception). Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées par rapport à la prévention d'une grossesse et à sa planification.

Contraception chez les patients de sexe masculin

On ignore si le méthotrexate est présent dans le sperme. Une génotoxicité du méthotrexate a été démontrée dans des études chez l'animal, ce risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclu. Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations ou de fausses couches après exposition du père à de

faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine). À plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer les risques de malformations ou de fausses couches après exposition du père.

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

Grossesse

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

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

Le méthotrexate est un agent tératogène puissant chez l'Homme qui augmente le risque d'avortement spontané, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.

- Des avortements spontanés ont été rapportés chez 42,5% des femmes enceintes exposées à un traitement par de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine), comparé à 22,5% chez des patientes atteintes des mêmes pathologies et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.

- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6% des naissances viables chez des femmes exposées à un traitement par de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine), comparé à environ 4% des naissances viables chez des patientes atteintes des mêmes pathologies et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.

Les données relatives à une exposition à des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine pendant la grossesse sont insuffisantes mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations congénitales sont attendus.

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

Allaitement

Le méthotrexate passant dans le lait maternel et pouvant s'avérer toxique pour le nourrisson, le traitement est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Si son administration pendant l'allaitement est indispensable, l'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut entraîner une diminution de la fertilité. Chez l'Homme, il a été décrit que le méthotrexate pouvait induire une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée. Ces effets semblent dans la plupart des cas être

réversibles après l’arrêt du traitement.

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

Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir au cours du traitement. IMETH exerce une influence mineure ou modérée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la posologie et de la fréquence d’administration de IMETH. Néanmoins, des effets indésirables graves pouvant survenir même à faible dose, un suivi médical régulier et fréquent des patients est indispensable.

La plupart des effets indésirables sont réversibles s’ils sont identifiés précocement. En cas d’effets indésirables, il convient de réduire la posologie ou d’interrompre le traitement et de prendre des mesures appropriées (voir rubrique 4.9). Le traitement par méthotrexate doit être réinstauré avec prudence, après évaluation attentive de la nécessité de ce traitement et mise en place d’une surveillance accrue pour détecter une éventuelle réapparition de la toxicité.

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : effets très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 à 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 à 1/100), rares (? 1/10 000 à 1/1 000), très rares (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Des informations plus détaillées sont reprises dans le tableau ci-après. Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de sévérité.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire :

Classification MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare/fréquence indéterminée
Infections et infestations					Septicémie, infections (incluant réactivation d’une infection chronique inactive) pouvant être fatales dans certains cas
Affections cardiaques				Péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, thrombopénie, anémie	Pancytopénie, agranulocytose, troubles hémato-poïétiques		Accès sévères de dépression médullaire, anémie aplasique. Lymphadénopathie, syndromes lymphoprolifératifs (partiellement réversibles, voir « description » ci-dessous), hyperéosinophilie et neutropénie.

Classification MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare/fréquence indéterminée
Les premiers signes de ces complications potentiellement fatales peuvent être : fièvre, maux de gorge, ulcérations de la muqueuse buccale, symptômes grippaux, épuisement marqué, épistaxis et pétéchies/ecchymoses. L'administration de méthotrexate doit être immédiatement interrompue en cas de diminution significative de la numération de la formule sanguine.					
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques, choc anaphylactique		Immunosuppression, hypogamma-globulinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diabète de type I		
Affections psychiatriques			Dépression, confusion	Sautes d'humeur	Insomnie
Affections du système nerveux		Maux de tête, fatigue, somno-lence	Vertige, convulsions		Douleur, asthénie musculaire, paresthésie/hypoesthésie, altérations du goût (goût métallique), méningite aseptique aiguë avec méningisme (paralysie, vomissements). Fréquence indéterminée : leuco-encéphalopathie
Affections oculaires				Troubles visuels graves	Conjonctivite, rétinopathie

Classification MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare/fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Cas isolés de lymphome, qui ont régressé dans un certain nombre de cas à l'arrêt du traitement par méthotrexate. Une étude récente n'a pas pu établir que le traitement par méthotrexate augmentait l'incidence des lymphomes.		
Affections vasculaires				Hypotension, événements thromboemboliques	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Complications pulmonaires dues à une alvéolite/pneumonie interstitielle et décès associés à ces complications (indépendamment de la dose et de la durée du traitement par méthotrexate). Les symptômes typiques peuvent être : maladie générale ; toux sèche irritative ; essoufflement progressant vers une dyspnée au repos, douleur thoracique, fièvre.	Fibrose pulmonaire	Pharyngite, apnée, réactions similaires à l'asthme bronchique avec toux, dyspnée et anomalies pathologiques lors des tests de la fonction pulmonaire	Pneumonie à Pneumocystis carinii et autres infections pulmonaires, broncho-pneumopathie chronique obstructive. Epanchement pleural Fréquence indéterminée : hémorragie alvéolaire pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Perte d'appétit, nausées, vomissements, douleur abdominale, inflammation et ulcérations de la muqueuse de la bouche et de la gorge (en particulier dans les premières 24 à 48 heures qui suivent l'administration de IMETH). Stomatite, dyspepsie	Diarrhée (en particulier au cours des premières 24 à 48 heures qui suivent l'administration de IMETH).	Ulcères et hémorragies gastro-intestinaux.	Entérite, méléna, gingivite, malabsorption	Hématémèse, mégacôlon toxique

Classification MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare/fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT [GPT], ASAT [GOT], phosphatase alcaline et bilirubine).		Développement d'une stéatose, d'une fibrose et d'une cirrhose hépatotoxiques (se produisant fréquemment malgré des contrôles réguliers et des valeurs normales des enzymes hépatiques) ; chute de l'albumine sérique.	Hépatite aiguë	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Exanthème, érythème, prurit	Urticaire, réactions de photosensibilité, augmentation de la pigmentation de la peau, chute des cheveux, multiplication des nodules rhumatoïdes, zona, lésions douloureuses de plaques psoriasiques (les lésions psoriasiques peuvent être exacerbées suite à l'irradiation aux UV lors d'un traitement concomitant par le méthotrexate) (voir également rubrique 4.4) ; effets toxiques graves : vascularite, éruption cutanée herpétiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)	Accentuation de la pigmentation des ongles, onycholyse, acné, pétéchies, ecchymoses, érythème multiforme, éruptions cutanées érythémateuses.	Paronychie aiguë, furonculose, télangiectasie, hidradénite Fréquence indéterminée : Exfoliation cutanée/dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgies, myalgies, ostéoporose	Fractures de fatigue	Fréquence indéterminée : ostéonécrose de la mâchoire (secondaire à des syndromes lymphoprolifératifs)

Classification MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare/fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires			Inflammation et ulcération de la vessie (éventuellement avec hématurie), dysurie	Insuffisance rénale, oligurie, anurie, azotémie	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Après administration intramusculaire de méthotrexate, des effets indésirables locaux (sensation de brûlure) ou des dommages (formation d'abcès stériles, destruction du tissu adipeux) peuvent survenir au site d'injection, perturbations de la cicatrisation des plaies.		Fièvre. L'administration sous-cutanée de méthotrexate est bien tolérée localement. Seules de légères réactions cutanées locales, dont le nombre diminue au cours du traitement, ont été observées jusqu'à présent. Fréquence indéterminée : nécrose au point d'injection, Œdème.
Affections des organes de reproduction et du sein			Inflammation et ulcération du vagin	Oligospermie, dérèglement des menstruations	Perte de libido, impuissance, écoulement vaginal, infertilité, gynécomastie

Description de certaines réactions indésirables

Lymphome/ syndromes lymphoprolifératifs : des cas isolés de lymphome et d'autres syndromes lymphoprolifératifs ont été notifiés, et se sont atténués dans un certain nombre de cas après arrêt du traitement par méthotrexate.

Le tableau et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose et de la fréquence d'administration. Toutefois, comme des effets indésirables graves sont susceptibles de survenir même à faible dose, il est indispensable que les patients soient suivis régulièrement et fréquemment par un médecin.

Lorsque le méthotrexate est administré par voie intramusculaire, des effets indésirables locaux (sensation de brûlure) ou des lésions au site d'injection (formation d'abcès stériles, destruction du tissu adipeux) peuvent survenir fréquemment.

L'administration sous-cutanée de méthotrexate est bien tolérée localement. Seuls de légers effets cutanés locaux ont été observés et régressent au cours du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes de surdosage

La toxicité du méthotrexate affecte principalement les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal. Les symptômes sont notamment : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopénie, neutropénie, dépression médullaire, mucosite, stomatite, ulcérations buccales, nausées, vomissements, ulcérations gastro-intestinales et hémorragies gastro-intestinales. Certains patients ne présentent aucun signe de surdosage.

Des cas fatals par septicémie, choc septique, insuffisance rénale et anémie aplasique ont été rapportés.

Traitement en cas de surdosage

Le folinate de calcium est l'antidote spécifique à utiliser pour neutraliser les effets toxiques indésirables du méthotrexate.

En cas de surdosage accidentel, une dose de folinate de calcium égale ou supérieure à la dose de méthotrexate responsable du surdosage doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire dans un délai d'une heure, et l'administration doit se poursuivre jusqu'à ce que le taux sérique de méthotrexate descende en-dessous de 10-7 mol/l.

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

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis vulgaris, l'administration d'acide folique ou d'acide folinique permet de réduire la toxicité du méthotrexate (symptômes gastro-intestinaux, inflammation de la muqueuse buccale, chute des cheveux et élévation des enzymes hépatiques) (voir rubrique 4.5). Avant l'administration de produits à base d'acide folique, un contrôle du taux de vitamine B12 est recommandé car l'acide folique peut masquer une carence existante en vitamine B12, plus particulièrement chez les adultes de plus de 50 ans.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques et agents immunomodulateurs - autres immunosuppresseurs, code ATC : L04AX03.

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui appartient à la classe des agents cytotoxiques connus sous le nom d'antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe donc la synthèse de l'ADN. Il n'a pas encore été clairement déterminé si l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite chronique est due à un effet anti-inflammatoire ou immunodépresseur. On ignore également dans quelle mesure une augmentation (sous l'effet du méthotrexate) de la concentration extracellulaire en adénosine au niveau des zones inflammatoires contribue à ces effets.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le méthotrexate est absorbé au début du tractus gastro-intestinal. Administré à faibles doses (7,5 mg/m2 à 80 mg/m2 de surface corporelle), le méthotrexate a une biodisponibilité moyenne d'environ 70%, mais des variations inter- et intra-individuelles considérables sont possibles (25 à 100%). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité après administration sous-cutanée, intraveineuse et intramusculaire a été démontrée comme similaire.

Distribution

Environ 50 % du méthotrexate se lie aux protéines sériques. Au moment de la distribution dans les tissus de l'organisme, des concentrations élevées du médicament sous forme de polyglutamates sont observées, en particulier dans le foie, les reins et la rate, et peuvent persister pendant des semaines ou des mois. Quand il est administré à faibles doses, le méthotrexate passe dans les liquides organiques en quantités minimes ; à fortes doses (300 mg/kg de masse corporelle), des concentrations comprises entre 4 et 7 µg/ml ont été mesurées dans les liquides organiques. La demi-vie terminale est de 6 à 7 heures en moyenne, mais présente des variations importantes (3 à 17 heures). La demi-vie peut être prolongée jusqu'à 4 fois sa valeur normale chez les patients qui possèdent un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite).

Biotransformation

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

Elimination

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

Environ 5 à 20 % du méthotrexate et 1 à 5 % du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par voie biliaire. Il existe un important cycle entérohépatique.

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

Le méthotrexate traverse la barrière placentaire chez le rat et le singe.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique réalisées chez la souris, le rat et le chien ont révélé des effets toxiques sous la forme de lésions gastro-intestinales, d'une insuffisance médullaire et d'une hépatotoxicité.

Pouvoir mutagène et carcinogène

Des études à long terme chez le rat, la souris et le hamster n'ont fourni aucune évidence d'un éventuel effet cancérogène du méthotrexate. Le méthotrexate induit des mutations génétiques et chromosomiques *in vitro* et *in vivo*. Un effet mutagène est suspecté chez l'Homme.

Toxicologie reproductive

Des effets tératogènes ont été identifiés chez quatre espèces (rat, souris, lapin, chat). Chez le singe rhésus, aucune malformation comparable à celles observées chez l'Homme n'est survenue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nature du conditionnement

Seringue préremplie en verre incolore (type I) d'une capacité de 1 ml, avec aiguille d'injection comportant un dispositif de sécurité destiné à empêcher les piqûres accidentelles et la réutilisation, et une butée de piston plongeur en caoutchouc chlorobutyle.

Présentations

1 ml en seringue préremplie contenant 25 mg de méthotrexate ; boîtes de 1, 4 et 24.

Deux tampons alcoolisés par seringue sont inclus dans chaque boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le mode d'utilisation et d'élimination doit être semblable à celui des autres préparations cytotoxiques et respecter les exigences locales. Les femmes enceintes faisant partie du personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer IMETH.

Le méthotrexate ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, la région touchée doit être immédiatement et abondamment rincée à l'eau.

Réservé à un usage unique. Toute quantité de solution non utilisée doit être éliminée.

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

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

NORDIC GROUP B.V.
SIRIUSDREEF 41
2132 WT HOOFDDORP
PAYS-BAS

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

- 34009 300 164 5 9 : 1 ml en seringue préremplie + 2 tampons alcoolisés ; boîte de 1.
- 34009 300 164 6 6 : 1 ml en seringue préremplie + 8 tampons alcoolisés; boîte de 4.
- 34009 550 053 2 2 : 1 ml en seringue préremplie + 48 tampons alcoolisés; boîte de 24.

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

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.