ANSM - Mis à jour le : 09/09/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthotrexate..... 2,5 mg

Pour un comprimé

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) en traitement d'entretien chez les adultes et les patients pédiatriques.

- Psoriasis de l'adulte :

  - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),

  - érythrodermie psoriasique,

  - psoriasis pustuleux généralisé.

Compte-tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'utilisation avant l'âge de 50 ans doit être soigneusement pesée.

- Polyarthrite rhumatoïde active.

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.

Avertissement important concernant l'administration de NOVATREX (méthotrexate)

Dans le traitement d'entretien des leucémies aigües lymphoblastiques, du psoriasis de l'adulte et de la polyarthrite rhumatoïde active, NOVATREX (méthotrexate) **doit être pris uniquement une fois par semaine**. Des erreurs posologiques dans l'utilisation de NOVATREX (méthotrexate) peuvent entraîner des effets indésirables graves, y compris le décès du patient. Veuillez lire très attentivement cette rubrique du résumé des caractéristiques du produit.

Posologie

L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne. Aussi, il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où NOVATREX doit être administré (voir rubrique 4.4).

Le prescripteur doit s'assurer que les patients ou soignants sont capables de suivre le schéma d'administration hebdomadaire.

1 / Leucémies aiguës lymphoblastiques en traitement d'entretien

Adultes : 20 à 40 mg/m^2 une fois par semaine.

Patients pédiatriques : 20 mg/m^2 une fois par semaine.

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

Les comprimés de NOVATREX 2, 5 mg ne doivent pas être administrés aux patients pédiatriques incapables d'avaler les comprimés en toute sécurité.

Remarque : Les posologies varient selon les protocoles ; elles doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique.

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez les patients pédiatriques. Le traitement doit respecter les protocoles thérapeutiques actuellement publiés pour les patients pédiatriques.

Les dosages sont généralement déterminés en fonction de la surface corporelle du patient et le traitement d'entretien représente un traitement au long cours.

2/ Dermatologie :

7,5 à 25 mg par semaine, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en une prise unique.

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

3/ Rhumatologie :

7,5 à 25 mg par semaine, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en une prise unique.

Quelle que soit l'indication, l'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines, sans dépasser 25 mg par semaine.

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

Supplémentation en acide folique :

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique, à une dose ? 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).

Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale – ajustements de dose

Le méthotrexate est largement excrété par les reins et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le médecin peut avoir besoin d'ajuster la dose pour éviter l'accumulation de médicament. Le tableau ci-dessous indique les doses de départ recommandées chez les patients insuffisants rénaux ; le dosage peut nécessiter un ajustement supplémentaire en raison de la grande variabilité pharmacocinétique en fonction des personnes.

Clairance de la créatinine (mL/min)	**% de dose à administrer**
>60	100
30-59	50
30	Le méthotrexate ne doit pas être administré

Mode d'administration

Voie orale

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) (voir rubrique 4.2 et 4.4),
- atteinte hépatique sévère, insuffisance hépatocellulaire (voir rubrique 4.4),
- insuffisance respiratoire chronique,
- allaitement (voir rubrique 4.6),
- grossesse dans des indications non oncologiques (voir rubrique 4.6),
- en association avec les vaccins vivants atténués, le probénécide, le triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), l'acitrétine, l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5),
- syndrome d'immunodéficience acquise,

- hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. 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 NOVATREX (méthotrexate) doit être pris uniquement une fois par semaine.

Les patients doivent être informés de l'importance de respecter les prises hebdomadaires uniques.

L'attention des patients doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate quotidienne (voir rubrique 4.9) au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où NOVATREX doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entrainer un surdosage accidentel.

Les patients doivent être informés des bénéfices et des risques potentiels liés à l'utilisation du méthotrexate (y compris des signes et des symptômes précoces de toxicité), de la nécessité de consulter rapidement leur médecin en cas d'apparition de ces signes ou symptômes et de la nécessité d'une surveillance étroite, incluant des analyses biologiques périodiques pour contrôler la toxicité du médicament.

Chez les patients fumeurs et/ou atteints de certaines affections broncho-pulmonaires, en particulier dilatation des bronches ou fibrose, il est conseillé d'évaluer la fonction respiratoire avant l'instauration du traitement. Dans tous les cas, une radiographie pulmonaire doit être pratiquée avant de débuter le traitement par méthotrexate.

Une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, peut survenir tout au long du traitement et même à de faibles doses. Celle-ci n'est pas toujours complètement réversible. Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde courent le risque de développer un poumon rhumatoïde, souvent associé à une pneumopathie interstitielle. Le méthotrexate peut exacerber cette pathologie pulmonaire sous-jacente. L'apparition de symptômes évocateurs (toux sèche, dyspnée, fièvre) doit donner lieu à des investigations appropriées et, si nécessaire, à l'arrêt du traitement.

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.

En raison de ses propriétés immunodépressives, le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Il importe donc :

- de rechercher un foyer infectieux et, le cas échéant, de l'éradiquer avant la mise en route du traitement,

- d'assurer une surveillance régulière, la survenue d'une infection étant possible tout au long du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. La survenue d'une stomatite sévère ou d'ulcérations digestives impose l'arrêt du traitement.

Comme d’autres médicaments cytotoxiques, le méthotrexate peut induire un « syndrome de lyse tumorale » chez les patients atteints de tumeurs à croissance rapide. Des mesures de soutien et pharmacologiques appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication.

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.

Toxicité cutanée

Des réactions cutanées sévères dont certaines d’issue fatale ont été rapportées dans les jours ayant suivi l’administration du méthotrexate.

Une nécrose épidermique, le plus souvent accompagnée par une leucopénie, une thrombopénie et des lésions des muqueuses, a été rapportée dans le traitement par le méthotrexate (voir rubrique 4.8). Cette réaction cutanée peut présenter une ressemblance clinique avec le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell). Les patients doivent être informés des signes et symptômes de ces réactions cutanées sévères et consulter leur médecin immédiatement s'ils les observent. En cas de signes et symptômes de ces réactions, le traitement par le méthotrexate doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être initié. Un sauvetage folinique a été décrit dans le traitement de la nécrose épidermique. Le méthotrexate ne doit pas être réintroduit à moins qu’un SJS ou une NET aient été écartés.

Fertilité et reproduction

Fertilité

Il a été constaté que le méthotrexate pouvait entrainer 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 spermatogénèse et l’ovogenèse durant la période de son administration – effets qui semblent être réversibles après l’interruption du traitement (voir rubriques 4.6 et 4.8).

Tératogénicité – risque inhérent à la reproduction

Le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des malformations 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 4.6). Pour des indications non oncologiques, l’absence de grossesse doit être confirmée avant d’utiliser NOVATREX. 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 4.6. Des cas de dépressions médullaires sévères inattendues (certaines d’issue fatale), d’aplasies médullaires et une toxicité gastro-intestinale ont été rapportées lors de l’administration concomitante de méthotrexate et d’AINS (voir rubrique 4.5).

Des cas de fibroses hépatiques et de cirrhoses ont été rapportés lors de l’utilisation prolongée de faibles doses de méthotrexate. Ces complications peuvent ou non être associées à des symptômes cliniques ou des anomalies des tests hépatiques.

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ou d'aggravation d'infection par le virus de l'hépatite C ont été rapportés, parfois d'évolution fatale. Certains cas étant apparus après l'arrêt du méthotrexate.

Chez les patients ayant des antécédents d'hépatite B ou C, des taux élevés d'anticorps, d'antigènes et une PCR positive (présence d'ADN viral) doivent faire retarder la mise en route du traitement.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Le méthotrexate est déconseillé en association avec la phénytoïne (fosphénytoïne), les pénicillines, le tadézolide, la ciprofloxacine, l'olaparib et le protoxyde d'azote.

Le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine est déconseillé avec le kétoprofène, avec les autres AINS, les antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Le traitement par méthotrexate nécessite une surveillance étroite des patients. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration ; les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement.

La plupart de ces effets sont réversibles s'ils sont détectés précocement et lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récidive de la toxicité.

Une surveillance biologique régulière est nécessaire

- pour l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis mensuelle ;

- pour l'état rénal (urée, créatinine), pour l'état hépatique (albumine, transaminases, bilirubine) : surveillance mensuelle.

Une surveillance plus fréquente est nécessaire pendant le traitement antinéoplasique.

Chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, des lymphomes malins peuvent survenir. Après l'arrêt du méthotrexate, ces lymphomes peuvent régresser spontanément et donc ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. Dans le cas contraire, un traitement cytotoxique approprié doit être instauré.

Supplémentation en acide folique

Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique à une dose ? 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose). Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire

de méthotrexate.

Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

Toxicité gastro-intestinale

En cas de vomissements, de diarrhées ou de stomatites entraînant une déshydratation, le méthotrexate doit être arrêté jusqu'à complet rétablissement.

Toxicité hématologique

Le méthotrexate peut induire une cytopénie isolée (anémie, neutropénie ou thrombopénie), voire une pancytopénie ou une aplasie médullaire. Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement hématopoïétique préexistant (voir rubrique 4.5). Des séquelles cliniques, telles qu'une fièvre, des infections et une hémorragie dans diverses localisations sont susceptibles de se produire. Le méthotrexate doit être immédiatement arrêté en cas de modification significative de la numération formule sanguine.

Toxicité hépatique

Le méthotrexate peut induire des hépatites aiguës, parfois précoces, et une fibrose, voire une cirrhose lors de son utilisation prolongée (généralement > 2 ans).

En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Parmi les facteurs prédisposant à la cirrhose, on note la dose cumulée totale de méthotrexate (en règle générale > 1,5 g), la prise d'alcool, l'obésité, le diabète et un âge avancé. Une hépatite chronique de type B ou C pourrait également potentialiser ce risque (à rechercher de principe avant de débuter le traitement).

Etats infectieux et immunologiques

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'infection en cours. Le méthotrexate est contre-indiqué dans les syndromes d'immunodéficience acquise. Dans les autres cas de déficit immunitaire, le rapport bénéfice/risque du méthotrexate doit être soigneusement évalué avant l'administration.

Des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, peuvent survenir. L'éventualité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être évoquée chez un patient présentant des symptômes pulmonaires.

Vaccination

La vaccination par des vaccins vivants est contre-indiquée. Des cas de disséminations après utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportés.

Neurologie :

Des cas de leucoencéphalopathie décrits après plusieurs années de traitement, parfois fatals, ont aussi été rapportés chez des patients ayant reçu du méthotrexate par voie orale.

En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une leucoencéphalopathie, il est impératif de suspendre le traitement, et de pratiquer des examens complémentaires (IRM en particulier).

Toxicité pulmonaire

Des signes pulmonaires tels qu'une toux, pouvant être sèche, de la fièvre, une douleur thoracique, une dyspnée, une hypoxie, un infiltrat sur une radiographie du thorax ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate, peuvent être le signe d'une affection potentiellement dangereuse nécessitant une hospitalisation. Ce type de symptomatologie doit faire l'objet d'investigations appropriées et si nécessaire d'une interruption du traitement. Une atteinte pulmonaire peut survenir à toutes les posologies. Une pathologie infectieuse pulmonaire doit être éliminée.

Toxicité rénale

Le traitement par méthotrexate doit être entrepris avec la plus grande précaution et à des doses réduites chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, car cette affection ralentit l'élimination du méthotrexate.

Comme le méthotrexate est éliminé principalement par les reins, il faut s'attendre à des concentrations sériques accrues en présence d'une insuffisance rénale, ce qui peut entraîner des effets indésirables graves.

S'il y a une suspicion d'altération de la fonction rénale (par exemple chez les sujets âgés), la surveillance devrait avoir lieu à des intervalles plus courts. Ceci s'applique en particulier lorsque des médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, ou qui causent des lésions rénales (par exemple des AINS) ou qui peuvent potentiellement conduire à une altération de l'hématopoïèse, sont administrés de manière concomitante.

Si des facteurs de risque tels que des troubles de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale légère, sont présents, l'administration concomitante avec des AINS n'est pas recommandée. La déshydratation peut également intensifier la toxicité du méthotrexate.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'une forte dose de méthotrexate doit, si possible, être évitée et la prudence est de mise chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale.

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.

Surveillance clinique et biologique

Les patients sous méthotrexate doivent être régulièrement surveillés afin de détecter rapidement l'apparition d'effets indésirables.

Avant la mise en route du traitement, les examens suivants doivent être effectués : numération formule sanguine et plaquettaire, dosage des enzymes hépatiques, dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B ou C, évaluation de la fonction rénale et radiographie du thorax.

Test de la fonction rénale

Une évaluation régulière de la fonction rénale est recommandée en raison de la néphrotoxicité potentielle du méthotrexate et de la nécessité d'ajuster la posologie, voire d'arrêter le traitement par méthotrexate, en cas de dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit liée ou non au méthotrexate.

Tests de la fonction hépatique

Le traitement ne doit pas être instauré ou doit être interrompu en cas d'anomalies persistantes ou significatives des tests de la fonction hépatique, d'autres investigations non invasives de la fibrose hépatique ou de biopsies du foie.

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 – 20 %. Une élévation persistante des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albumine sérique peut évoquer 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 d'une anomalie des tests de la fonction hépatique. Il existe des cas de cirrhose où les transaminases sont normales. Par conséquent, des méthodes diagnostiques non invasives pour la surveillance de l'état du foie doivent être envisagées, en plus des tests de la fonction hépatique. La biopsie du foie 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 d'alcool antérieure excessive, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, le diabète sucré, l'obésité, un contact antérieur avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques et un traitement prolongé par le méthotrexate.

Aucun médicament hépatotoxique supplémentaire ne doit être administré pendant le traitement par le méthotrexate, sauf 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 doit être mise en œuvre chez les patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques.

Une prudence accrue doit être exercée chez les patients atteints de diabète sucré insulinodépendant, car au cours du traitement par le méthotrexate, une cirrhose hépatique s'est développée dans des cas isolés sans aucune élévation des transaminases.

Tests de la fonction pulmonaire

Les tests de la fonction pulmonaire peuvent être utiles si une maladie pulmonaire (par ex. une pneumopathie interstitielle) est suspectée, notamment avant la mise en route du traitement.

Dosage du méthotrexate

Le dosage du taux sérique de méthotrexate peut diminuer significativement la toxicité et la mortalité, car il permet d'adapter la posologie du méthotrexate et de mettre en place des mesures correctrices.

Les patients présentant les affections suivantes sont prédisposés à des taux de méthotrexate élevés ou prolongés et devraient bénéficier d'un contrôle régulier de leur taux : épanchement pleural, ascite, obstruction gastro-intestinale, traitement antérieur par cisplatine, déshydratation, acidurie, troubles de la fonction rénale.

Certains patients peuvent présenter une clairance du méthotrexate diminuée en l'absence de ces affections. Il est important d'identifier ces patients dans les 48 heures, car la toxicité du méthotrexate peut ne pas être réversible si un traitement adéquat par acide folinique n'est pas entrepris dans les 42 à 48 heures.

La surveillance des concentrations de méthotrexate varie d'un établissement à l'autre. Elle devrait inclure le dosage du méthotrexate à 24, 48 ou 72 heures et une évaluation de la vitesse de diminution des concentrations de méthotrexate (afin de déterminer la durée du traitement par acide folinique).

Utilisation gériatrique

Chez les personnes âgées, du fait de l'altération potentielle des fonctions hépatique et rénale et de la baisse des réserves en folates, des doses relativement faibles doivent être administrées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes précoces de toxicité du produit.

Des cas de toxicité fatale ont été rapportés suite à une prise de méthotrexate quotidienne au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés ou chez des patients atteints de troubles cognitifs ou visuels.

Excipients

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

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.

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

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES NEPHROTOXIQUES

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les « ciclovirs » ou le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Vaccins vivants atténués (BCG, rotavirus, virus de la fièvre jaune, virus des oreillons, virus rougeoleux, virus rubeoleux, virus varicelle-zona, virus vivant atténué de la grippe)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

+ Olaparib

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique.

Associations faisant l'objet de précaution d'emploi

+ Antivitamine K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroit, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus, temsirolimus)

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

+ Flucytosine

Risque de majoration de la toxicité hématologique.

INTERACTIONS SPECIFIQUES AU METHOTREXATE

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Acitrétine

Risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate.

+ Probénécide

Augmentation de la toxicité du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.

+ Triméthoprime

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).

+ Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Kétoprofène : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.

+ Autres AINS : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pénicillines

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

+ Agents hématotoxiques

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.

+ Ciprofloxacine

Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Risque d’augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

+ Tédizolide

Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate, par augmentation de son absorption avec le tédizolide administré par voie orale, ou par diminution de son élimination avec le tédizolide administré par voie IV**.**

+ Protoxyde d'azote

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

Associations faisant l’objet de précautions d’emploi

+ Sulfamides antibactériens

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l’association et après son arrêt.

+ Acide acétylsalicylique utilisé à des doses antiagrégantes plaquettaires : avec méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :

Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l’acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l’hémogramme durant les premières semaines de l’association. Surveillance accrue en cas d’altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine :

Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l’acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l’hémogramme durant les premières semaines de l’association. Surveillance accrue en cas d’altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ AINS (autres qu’acide acétylsalicylique) : méthotrexate utilisé à faibles doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l’hémogramme durant les premières semaines de l’association.

Surveillance accrue en cas d’altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Ciclosporine

Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l’association et après son arrêt.

+ Ponatinib

Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate par augmentation de son absorption intestinale par le ponatinib. Surveillance clinique et biologique étroite pendant l’association.

Associations à prendre en compte

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : avec le méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine :

Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

4.6. 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 4.4). 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 des nouveaux tests de grossesse si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les patientes en âge de reproduction 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 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 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 4.3). 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 5.3). 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 « agent tératogène » chez l'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), comparé à 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, 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.

Allaitement

Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité, l'allaitement est contre-indiqué et doit être arrêté avant le traitement (voir rubrique 4.3).

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 entrainer 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 4.4).

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

Certains effets mentionnés dans la rubrique « effets indésirables » tels que somnolence et fatigue peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'incidence et la sévérité des effets indésirables aigus sont généralement liées à la dose et à la fréquence d'administration.

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, figurent des stomatites ulcéreuses, des leucopénies, des nausées et des douleurs abdominales. Des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des étourdissements et une diminution de la résistance aux infections, sont d'autres effets indésirables fréquemment signalés. Les ulcérations de la muqueuse buccale sont généralement les signes les plus précoces de toxicité.

Les autres effets ou événements indésirables rapportés avec le méthotrexate sont listés ci-après par système organe. Les catégories de fréquence sont définies de la façon suivante : très

fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à 1/100), rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau n°1. Tableau des effets indésirables

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Rare	Sepsis
Fréquence indéterminée	Infections (incluant septicémie fatale) ; pneumonie ; pneumo *Pneumocystis carinii* ; nocardiose ; histoplasmose ; cryptoco zona ; hépatite à H. simplex ; H. simplex disséminé ; infectio cytomégalovirus (incluant la pneumonie à cytomégalovirus) réactivation d'hépatite B ; aggravation d'hépatite C
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	Lymphome (incluant lymphome réversible)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Syndrome de lyse tumorale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Macrocytose
Peu fréquent	Insuffisance médullaire ; anémie ; thrombopénie
Très rare	Aplasie médullaire ; syndrome lymphoprolifératif (voir la « d » ci-après)*
Fréquence indéterminée	Agranulocytose ; pancytopénie ; leucopénie ; neutropénie ; adénopathies ; éosinophilie ; anémie mégaloblastique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions anaphylactoïdes
Affections psychiatriques	
Rare	Troubles de l'humeur ; troubles cognitifs transitoires
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertige
Peu fréquent	Leucoencéphalopathie; céphalées
Rare	Somnolence
Très rare	Paresthésie/hypoesthésie
Fréquence indéterminée	Pression du LCR augmentée ; neurotoxicité ; arachnoïdite ; ; stupeur ; ataxie ; démence ; sensation vertigineuse
Affections oculaires	
Rare	Vision floue ; troubles visuels graves, troubles visuels génér associés à des signes de neurotoxicité
Très rare	Perte de la vue transitoire ; conjonctivite

Tableau n°1. Tableau des effets indésirables

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Affections cardiaques	
Rare	Hypotension
Fréquence indéterminée	Épanchement péricardique ; péricardite
Affections vasculaires	
Rare	Evénements thromboemboliques (incluant thrombose céréb thrombose artérielle, embolie pulmonaire, thrombose veineu profonde, thrombophlébite, thrombose de la veine rétinienne
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle (certaines d'issue fatale)
Rare	Fibrose pulmonaire
Fréquence indéterminée	Alvéolite ; dyspnée ; douleur thoracique ; hypoxie ; toux ; hé alvéolaire pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales
Peu fréquent	Anorexie, diminution de l'appétit ; vomissements ; diarrhée ;
Rare	Ulcération et saignements gastro-intestinaux ; méléna ; enté gingivite
Très rare	Hématémèse
Fréquence indéterminée	Perforation intestinale ; péritonite non infectieuse ; glossite ;
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Fibrose chronique et cirrhose ; hépatite aiguë
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Syndrome de Lyell ; syndrome de Stevens-Johnson ; alopéc réactions de photosensibilité
Rare	Erythème polymorphe ; rash érythémateux ; érosion doulou plaques psoriasiques ; ulcération cutanée ; urticaire ; acné ; ecchymoses ; modification de la pigmentation ; prurit, nodul exfoliation cutanée/dermatite exfoliative
Très rare	Furonculose ; télangiectasies
Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS); de pétéchies ; nécrose épidermique
Affections musculo-squelettiques, systémiques	
Rare	Arthralgie/myalgie

Tableau n°1. Tableau des effets indésirables

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Fréquence indéterminée	Ostéonécrose de la mâchoire (secondaire au syndrome lymphoprolifératif)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale ; néphropathie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Trouble urogénital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Rare	Nodule
Très rare	Mort subite
Fréquence indéterminée	Fièvre ; frissons ; malaise ; fatigue ; œdème

Description de certains effets indésirables

*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.

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

Des cas de surdosage ont été signalés, parfois fatals, dus à une prise quotidienne erronée (au lieu d'une prise hebdomadaire) de méthotrexate oral. Dans ces cas, les symptômes qui ont été fréquemment rapportés étaient des réactions hématologiques et gastro-intestinales comme, par exemple, une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie, une pancytopénie par aplasie médullaire, une mucite, une stomatite et/ou des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, des ulcérations et/ou un saignement gastro-intestinal.

Des décès par surdosage ont été rapportés : ils sont le plus souvent liés à une septicémie ou un choc septique, une insuffisance rénale ou une aplasie médullaire.

Traitement recommandé

Au vu du caractère du surdosage, le patient peut être au besoin pris en charge par une unité de soins intensifs appropriée. La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration le plus tôt possible de folinate de calcium (et non d'acide folique). En effet, l'efficacité du folinate de calcium est d'autant plus importante que cette molécule est administrée

rapidement. La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium.

En fonction des taux plasmatiques de méthotrexate, une hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. Un contrôle du pH urinaire devra alors être effectué afin de le maintenir > 7.

L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. Cependant, l'hémodialyse à haut débit et l'hémoperfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, Code ATC : L01BA01

Le méthotrexate appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.

Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate réductase, qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques.

Cette étape est nécessaire pour la synthèse de l'ADN.

Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidilate synthétase.

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antimétabolite et un analogue de l'acide folique. Il pénètre dans les cellules *via* un système de transport actif pour folates réduits. Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase. Les dihydrofolates doivent être réduits en tétrahydrofolates par cette enzyme pour pouvoir être utilisés comme vecteurs des groupes monocarbonés dans la biosynthèse de nucléotides puriques et de thymidylates. Par conséquent, le méthotrexate inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi que la réplication cellulaire. L'affinité de la dihydrofolate-réductase pour le méthotrexate est beaucoup plus grande que son affinité pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique ce qui explique pourquoi même de grandes quantités d'acide folique ne contrent pas les effets du méthotrexate. Le médicament semble également provoquer une augmentation de la désoxyadénosine triphosphate intracellulaire, qui inhiberait la réduction des ribonucléotides et la polynucléotide ligase, une enzyme impliquée dans la synthèse et la réparation de l'ADN.

Les tissus à prolifération active comme les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, la muqueuse buccale et intestinale, la spermatogonie et les cellules vésicales sont en général plus sensibles aux effets du méthotrexate. La prolifération des cellules étant accrue, le méthotrexate pourrait être en mesure de freiner la croissance des tissus malins sans atteinte irréversible des tissus normaux.

Dans le psoriasis, la vitesse de production des cellules épithéliales de la peau est nettement supérieure à celle de la peau normale. Cette différence de vitesse de prolifération constitue la base de l'emploi du méthotrexate pour contrôler le processus psoriasique.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le mécanisme d'action précis du méthotrexate est inconnu. Il est administré en monothérapie en traitement de fond antirhumatismal ou en association à d'autres traitements.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'adulte, l'absorption du médicament administré par voie orale semble dépendre de la dose. Les concentrations sériques maximales sont atteintes en moyenne 2 heures après

administration orale, avec un large intervalle de 1 à 5 heures. Une variabilité de l'absorption du méthotrexate a été décelée chez les sujets recevant un traitement par voie orale, du fait de la dénudation épithéliale induite par le médicament, des modifications de la motilité et des altérations de la flore intestinale. Les concentrations sériques maximales pouvant être atteintes après administration orale sont légèrement inférieures à celles observées après injection intramusculaire du médicament.

Chez les patients pédiatriques leucémiques, l'absorption orale du méthotrexate semble également être dose-dépendante et a été rapportée comme étant très variable (23% à 95%). Une différence de vingt fois entre les pics les plus élevés et les plus bas (Cmax: 0,11 à 2,3 micromolaires après une dose de 20 mg/m^2) a été rapportée. Une variabilité interindividuelle significative a également été notée dans le temps jusqu'à la concentration maximale (Tmax 0,67 à 4 heures après une dose de 15 mg/m^2) et la fraction de dose absorbée. L'absorption des doses supérieures à 40 mg/m^2 a été rapportée comme étant significativement inférieure à celle des doses plus faibles.

Distribution

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus corporels, les concentrations les plus élevées se trouvant dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau.

Le méthotrexate diffuse dans les érythrocytes et le liquide synovial.

Le méthotrexate administré par voie orale ne traverse pas la barrière hématocéphalo-rachidienne aux doses thérapeutiques.

De faibles quantités ont été décelées dans la salive et le lait maternel.

Le médicament traverse la barrière placentaire.

Biotransformation

Le métabolisme représente 10 à 40 % de la dose administrée. Il semble exister un cycle entérohépatique.

A faibles doses, le méthotrexate ne semble pas subir de métabolisme significatif. Après administration de doses élevées, le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire et il est transformé en polyglutamates qui peuvent être reconvertis en méthotrexate par des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De faibles quantités de polyglutamates peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes.

La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, tissus et tumeurs. Une petite quantité du médicament peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses habituellement prescrites. Le métabolite 7-OH méthotrexate n'a pas été retrouvé aux faibles doses administrées. La solubilité du 7-hydroxyméthotrexate dans l'eau est 3 à 5 fois moindre que celle de la molécule mère. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après une administration par voie orale.

La demi-vie terminale enregistrée pour le méthotrexate est d'environ trois à dix heures chez les patients traités par le méthotrexate pour un psoriasis, une polyarthrite rhumatoïde/ arthrite ou traitement antinéoplasique à faible dose (moins de 30 mg / m2). Pour les patients recevant des doses élevées de méthotrexate, la demi-vie terminale est de 8 à 13 heures.

Chez les patients pédiatriques recevant du méthotrexate pour une leucémie aiguë lymphoïde (6,3 à 30 mg / m^2), la demi-vie terminale a été rapportée entre 0,7 et 5,8 heures.

Elimination

L’excrétion rénale constitue la principale voie d’élimination et dépend de la dose et de la voie d’administration.

L’excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire due à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients atteints de psoriasis, à des doses comprises entre 7,5 et 30 mg. Une insuffisance rénale ainsi que l’utilisation concomitante de médicaments tels que des acides organiques faibles qui subissent également une sécrétion tubulaire, peuvent augmenter considérablement les concentrations sériques de méthotrexate. Il a été fait état d’une excellente corrélation entre la clairance du méthotrexate et la clairance de la créatinine endogène.

La clairance totale du méthotrexate est en moyenne de 12 l/h, mais les vitesses de la clairance varient grandement et diminuent généralement aux doses élevées. Le retard de clairance du médicament a été identifié comme l’un des principaux facteurs responsables de la toxicité du méthotrexate. Certains ont émis l’hypothèse que la toxicité du méthotrexate pour les tissus normaux dépendait davantage de la durée de l’exposition au médicament que de la concentration maximale atteinte. Lorsque l’élimination du médicament est plus longue chez un patient en raison d’une fonction rénale altérée, d’un épanchement dans un troisième secteur ou pour d’autres causes, les concentrations sériques de méthotrexate peuvent demeurer élevées pendant de longues périodes.

Effets de l’alimentation

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale n’est pas réduite par la prise d’aliments et il peut être administré à tout moment, sans tenir compte des repas.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pouvoir mutagène

La DL_{50} du composé était de 180 mg/kg par voie orale chez le rat. La tolérance du méthotrexate augmentait avec l’âge chez la souris. Les principales cibles après une dose unique étaient le système hémolymphopoïétique et le tractus gastro-intestinal (GI).

Les effets toxiques après administration répétée de méthotrexate ont été évalués chez des souris et des rats. Les principales cibles du méthotrexate chez les animaux susmentionnés étaient le système hémolymphopoïétique, le tractus GI, les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. La tolérance de doses chroniques de méthotrexate augmentait avec l’âge chez la souris.

Il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques, sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine. On devra définir la balance bénéfice/risque vis-à-vis de ce risque potentiel avant d’utiliser le méthotrexate en association avec d’autres médicaments, en particulier chez l’enfant et le jeune adulte.

Cancérogenèse

On a fait état, chez l’animal, d’un pouvoir cancérigène de certains anti-métabolites qui peut être associé à une augmentation du risque de développement de carcinomes secondaires chez l’homme. Les études de cancérogénèse réalisées avec le méthotrexate, chez l’animal, n’ont pas permis de tirer des conclusions. Bien que des données montrent que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques dans les cellules somatiques animales et les cellules de la moelle osseuse humaines, la signification clinique demeure incertaine.

Pouvoir tératogène

Selon la littérature, le méthotrexate peut causer des morts fœtales et/ou des anomalies congénitales. Pour ces raisons, il est contre-indiqué pendant la grossesse. On devra estimer les bénéfices de sa prescription vis-à-vis de ces risques chez la femme en âge de procréer.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxyde de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Flacon :

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Plaquettes :

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8, 12, 16, 20 et 24 comprimés en flacons (Polyéthylène)
12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

- 34009 334 980 3 0 : 8 comprimés en flacon (Polyéthylène)
- 34009 334 982 6 9 : 12 comprimés en flacon (Polyéthylène)

- 34009 334 983 2 0 : 16 comprimés en flacon (Polyéthylène)
- 34009 334 984 9 8 : 20 comprimés en flacon (Polyéthylène)
- 34009 334 985 5 9 : 24 comprimés en flacon (Polyéthylène)
- 34009 300 678 4 0 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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