RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METOJECT 12,5 mg / 0,25 ml, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthotrexate …… 12,5 mg

Pour un stylo prérempli avec 0,25 ml de solution.

1 ml de solution injectable contient 50 mg de méthotrexate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli.

Solution limpide, de couleur brun-jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

METOJECT est indiqué dans le traitement :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Avertissement important concernant l'administration de METOJECT (méthotrexate)

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

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'auto-administrent du méthotrexate. La première injection de METOJECT doit être réalisée sous surveillance médicale directe. METOJECT est injecté **une fois par semaine**.

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

L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement par méthotrexate (voir rubriques 5.2 et 4.4).

Posologie

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**, administrée par voie sous-cutanée. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la dose initiale pourra être augmentée progressivement de 2,5 mg par semaine.

Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée après 4 à 8 semaines de traitement environ. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

Population pédiatrique

Traitement des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans

La dose recommandée est de 10 à 15 mg/m² de surface corporelle (SC) **une fois par semaine.** Dans les cas réfractaires, la posologie hebdomadaire pourrait être augmentée jusqu'à 20 mg/m² de surface corporelle **une fois par semaine.** Toutefois, une surveillance plus fréquente serait alors recommandée.

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

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

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit dans cette population (voir rubrique 4.4).

Traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique

Il est recommandé d'administrer une dose test de 5 à 10 mg par voie parentérale une semaine avant le début du traitement pour détecter des effets indésirables idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate **une fois par semaine**, administrée par voie sous-cutanée. La posologie doit être augmentée progressivement mais en général, elle ne doit pas excéder 25 mg de méthotrexate par semaine. Les doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, notamment de l'aplasie médullaire. La réponse au traitement est généralement observée dans les 2 à 6 semaines environ suivant le début du traitement. Après obtention du résultat thérapeutique souhaité, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

Dose hebdomadaire maximale

La dose doit être augmentée selon les besoins, mais en général, elle ne doit pas excéder la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg. Dans certains cas exceptionnels, une dose plus élevée peut être cliniquement justifiée, mais elle ne doit pas excéder une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate du fait de l'augmentation notable de la toxicité.

Traitement de la maladie de Crohn

Traitement d'induction :

25 mg/semaine par voie sous-cutanée.

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

Traitement d'entretien :

15 mg/semaine par voie sous-cutanée.

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

Patients insuffisants rénaux

METOJECT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

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

Voir la rubrique 4.3.

Patients insuffisants hépatiques

Le méthotrexate doit être administré avec une grande prudence, voire évité, chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'hépatopathie sévère, en particulier d'origine éthylique. Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients ayant un taux de bilirubine > 5 mg/dl (85,5 μmol/l).

Pour la liste complète des contre-indications, voir rubrique 4.3.

Patients âgés

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves d'acide folique plus faibles chez ces patients.

Patients présentant un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite)

La demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois la valeur normale chez les patients qui présentent un espace de distribution tiers, il peut être nécessaire de diminuer la posologie voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement (voir rubriques 5.2 et 4.4).

Mode d'administration

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

METOJECT, solution injectable en stylo prérempli, peut uniquement être administré par voie sous-cutanée.

La durée globale du traitement doit être déterminée par le médecin.

Des instructions concernant l'utilisation de METOJECT, solution injectable en stylo prérempli sont disponibles ci-dessous.

Notons que l'intégralité du contenu doit être utilisée lors de chaque administration.

Instructions pour l'utilisation sous-cutanée de METOJECT avec capuchon jaune et bouton poussoir jaune (auto-injecteur en trois étapes)

Les zones les plus appropriées pour l'injection du produit sont :

- le haut des cuisses
- le ventre, à distance du nombril.

1. Nettoyez la zone choisie pour l'injection.
2. Ôtez le capuchon du stylo en tirant d'un coup sec dans l'axe du stylo.
3. Formez un pli cutané entre le pouce et l'index sur la zone choisie pour l'injection.
4. Maintenez le pli pendant toute la durée de l'injection et ne relâchez la peau qu'une fois l'injection terminée et le stylo retiré.
5. Appuyez le stylo METOJECT sur la peau et selon un angle de 90 degrés afin de déverrouiller le bouton poussoir. Appuyez ensuite sur le bouton poussoir (un déclic indique le début de l'injection).
6. Ne pas retirez METOJECT avant d'avoir terminé l'injection, afin de garantir que la totalité du produit a bien été injectée. La durée de l'injection peut atteindre les 5 secondes.
7. Retirez METOJECT, toujours en maintenant le stylo selon un angle de 90 degrés par rapport à la surface cutanée.
8. L'embout de sécurité se remet en place autour de l'aiguille et se verrouille automatiquement.

Instructions pour l'utilisation sous-cutanée de METOJECT avec capuchon de protection translucide et protège-aiguille bleu (auto-injecteur en deux étapes)

Les zones les plus appropriées pour l'injection sont :

- le haut des cuisses,
- le bas du ventre, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril.

1. Nettoyez le site d'injection.
2. Retirez le capuchon translucide en tirant d'un coup sec dans l'axe du stylo.
3. Placez le protège-aiguille bleu décapuchonné sur la peau à la verticale (90 degrés). Il n'est pas nécessaire de former un pli cutané.

4. Commencez l'injection en pressant le stylo METOJECT à fond contre la peau (un premier déclic indique le début de l'injection).
5. Maintenez METOJECT contre la peau jusqu'à la fin de l'injection, qui est terminée lorsque :
   - ✓ vous entendez un deuxième déclic, peu après le premier ;
   - ✓ ou : la tige bleue du piston a cessé de se déplacer et remplit la fenêtre d'inspection ;
   - ✓ ou : 5 secondes se sont écoulées.
6. Retirez METOJECT de la peau, en le tenant toujours à la verticale (90 degrés).
7. Le protège-aiguille bleu se met automatiquement en place sur l'aiguille et se verrouille alors.

Remarque :

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

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

4.3. Contre-indications

METOJECT est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- troubles sévères de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2) ;
- alcoolisme ;
- troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4) ;
- dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie médullaire, une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie sévère ;
- infections graves, aiguës ou chroniques telles que tuberculose, infection par le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience ;
- ulcères de la cavité buccale ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée ;
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- administration concomitante de 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 chaque jour.

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

Examens et mesures de sécurité recommandés

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

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

<u>Pendant le traitement</u>

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

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

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

  Des élévations transitoires des transaminases jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale ont été observées à une fréquence de 13 % à 20 %. Une élévation persistante des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albuminémie peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère. En cas d'augmentation persistante des enzymes hépatiques, il convient d'envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

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

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

  Des précautions particulières s'imposent chez les patients atteints de diabète insulinodépendant, car des cas isolés de développement d'une cirrhose sans augmentation des enzymes hépatiques pendant le traitement par le méthotrexate ont été rapportés.
- La **fonction rénale** doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses d'urine (voir rubriques 4.2 et 4.3).

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

  La surveillance doit être plus fréquente chez les patients dont la fonction rénale peut être altérée (par exemple chez les sujets âgés). Cette précaution s'impose en particulier en cas d'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui provoquent une atteinte rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple) ou qui sont susceptibles de diminuer l'hématopoïèse. La déshydratation peut également majorer la toxicité du méthotrexate.

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

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

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

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

De rares cas de pancytopénie mégaloblastique aiguë ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'antagonistes de l'acide folique tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole.

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.

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

L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, ou, dans certains cas, d'arrêter le traitement par le méthotrexate. Les épanchements pleuraux et les ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par le méthotrexate (voir rubrique 5.2).

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

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

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

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

Fertilité et reproduction

Fertilité

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

Tératogénicité – risque inhérent à la reproduction

Le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des malformations fœtales chez les humains. Par conséquent, les risques possibles d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être abordés avec les patientes fertiles (voir rubrique 4.6). L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser METOJECT.

Si des femmes en âge de procréer sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée.

Pour des conseils sur les méthodes contraceptives masculines, voir rubrique 4.6.

METOJECT 12,5 mg / 0,25 ml, solution injectable en stylo prérempli contient du sodium

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

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit chez cette population (voir rubrique 4.2).

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

Protoxyde d'azote

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

Alcool, médicaments hépatotoxiques, médicaments hématotoxiques

Le risque d'effets hépatotoxiques du méthotrexate est majoré en cas de consommation régulière d'alcool ou d'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (voir rubrique 4.4).

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

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

Antibiotiques oraux

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

Antibiotiques

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

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

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

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

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

Médicaments ayant des effets indésirables sur la moelle osseuse

Il convient de veiller au risque d'altération sévère de l'hématopoïèse en cas de traitement par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine). 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 entraînant une carence en acide folique

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

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

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

Autres antirhumatismaux

En général, il n'est pas attendu d'augmentation des effets toxiques du méthotrexate lorsque METOJECT est co-administré avec d'autres agents antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine).

Ciclosporine

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

Sulfasalazine

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

Mercaptopurine

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

Inhibiteurs de la pompe à protons

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

Théophylline

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

Boissons contenant de la caféine ou de la théophylline

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

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 de nouveaux tests de grossesse si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Contraception masculine

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

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

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour des indications non oncologiques (voir rubrique 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 « tératogène » humain, associé à un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.

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

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

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

Allaitement

Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque de réactions indésirables graves pour le nourrisson allaité, METOJECT est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit par conséquent être interrompu avant et pendant le traitement.

Fertilité

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

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

METOJECT peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des symptômes nerveux centraux, tels que fatigue et étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Liste des effets indésirables

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

Les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence selon la convention 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).

Infections et infestations

Peu fréquent : pharyngite.

Rare : infection (y compris réactivation d'une infection chronique inactive), sepsis, conjonctivite.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Très rare : lymphome (voir la « description » ci-après).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : leucopénie, anémie, thrombopénie.

Peu fréquent : pancytopénie.

Très rare : agranulocytose, aplasie médullaire d'évolution sévère, syndrome lymphoprolifératif (voir la « description » ci-après).

Fréquence indéterminée : éosinophilie.

Affections du système immunitaire

Rare : réactions allergiques, choc anaphylactique, hypogammaglobulinémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : apparition du diabète.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : dépression, confusion.

Rare : altérations de l'humeur.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, fatigue, somnolence.

Peu fréquent : étourdissements.

Très rare : algies, asthénie musculaire ou paresthésie/hypoesthésie, dysgueusie (goût métallique), convulsions, méningisme, méningite aseptique aiguë, paralysie.

Fréquence indéterminée : encéphalopathie/leucoencéphalite.

Affections oculaires

Rare : troubles visuels, qui peut être associées à la neuropathie optique.

Très rare : baisse de la vision, rétinopathie.

Affections cardiaques

Rare : péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique.

Affections vasculaires

Rare : hypotension, accidents thromboemboliques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie. Les symptômes indiquant une atteinte pulmonaire potentiellement sévère (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche non productive, essoufflement et fièvre.

Rare : fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, essoufflement et asthme bronchique, épanchement pleural.

Fréquence indéterminée : épistaxis, hémorragie alvéolaire pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit, douleurs abdominales.

Fréquent : ulcérations buccales, diarrhées.

Peu fréquent : ulcères et saignements gastro-intestinaux, entérite, vomissements, pancréatite.

Rare : gingivite.

Très rare : hématémèse, hémorragies abondantes, colectasie.

Affections hépatobiliaires (voir rubrique 4.4)

Très fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique (élévation de l'ALAT, de l'ASAT, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine).

Peu fréquent : cirrhose, fibrose et stéatose hépatique, hypoalbuminémie.

Rare : hépatite aiguë.

Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : exanthème, érythème, prurit.

Peu fréquent : réactions de photosensibilité, alopécie, augmentation des nodosités rhumatismales, ulcères cutanés, zona, vascularite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire.

Rare : hyperpigmentation, acné, pétéchies, ecchymoses, vascularite allergique.

Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (syndrome de Lyell), hyperpigmentation des ongles, panaris aigu, furonculose, télangiectasies.

Fréquence indéterminée : exfoliation cutanée/dermatite exfoliative.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : arthralgies, myalgies, ostéoporose.

Rare : fracture de fatigue.

Fréquence indéterminée : ostéonécrose de la mâchoire (secondaire au syndrome lymphoprolifératif).

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : inflammation et ulcération de la vessie, diminution de la fonction rénale, troubles de la miction.

Rare : insuffisance rénale, oligurie, anurie, déséquilibres électrolytiques.

Fréquence indéterminée : protéinurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : inflammation et ulcération vaginales.

Très rare : diminution de la libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, aménorrhées, pertes vaginales.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : fièvre, difficultés de cicatrisation.

Fréquence indéterminée : asthénie, nécrose au point d'injection, œdème.

Description de certains effets indésirables

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

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

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

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 d'un surdosage

La toxicité du méthotrexate affecte essentiellement le système hématopoïétique.

Conduite à tenir en cas de surdosage

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

En cas de surdosage accidentel, une dose de folinate de calcium égale ou supérieure à la dose de méthotrexate reçue par le patient doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire dans un délai d'une heure, et l'administration doit se poursuivre jusqu'à ce que la concentration sérique de méthotrexate soit inférieure à 10^{-7} mol/l.

En cas de surdosage massif, une hydratation et une alcalinisation des urines peuvent être nécessaires pour empêcher la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne se sont révélées efficaces pour améliorer l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a été observée en cas d'hémodialyse immédiate intermittente à l'aide d'un dialyseur à haut débit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres immunosuppresseurs, code ATC : L04AX03.

Médicament antirhumatismal destiné au traitement des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques et des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique. Agent immunomodulateur et anti-inflammatoire destiné au traitement de la maladie de Crohn.

Mécanisme d'action

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui appartient à la classe d'agents cytotoxiques appelés antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe ainsi 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, de la polyarthrite chronique et de la maladie de Crohn est due à un effet anti-inflammatoire ou immunodépresseur et dans quelle mesure l'augmentation induite par le méthotrexate de la concentration d'adénosine extracellulaire dans les sites inflammatoires contribue à ces effets.

Les recommandations cliniques internationales font état de l'utilisation du méthotrexate en deuxième intention chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui ont présenté une intolérance ou un échec thérapeutique lors du traitement de première intention par des agents immunomodulateurs tels que l'azathioprine (AZA) ou la 6-mercaptopurine (6-MP).

Les effets indésirables observés lors des études menées avec le méthotrexate pour le traitement de la maladie de Crohn en administration répétée n'ont pas révélé un profil de sécurité du méthotrexate différent du profil déjà connu. Par conséquent, lors de l'utilisation du méthotrexate pour le traitement de la maladie de Crohn, les mêmes précautions doivent être prises que pour les autres indications du méthotrexate dans le traitement de maladies rhumatismales et non rhumatismales (voir les rubriques 4.4 et 4.6).

Efficacité clinique et tolérance

Un essai en double aveugle, multicentrique, randomisé, clinique de phase IV (MC-MTX.6/RA) a été mené pour comparer l'efficacité et la tolérance de MTX par voie sous-cutanée (SC) par rapport au MTX par voie orale chez des patients adultes naïfs de MTX atteints de polyarthrite rhumatoïde active (DAS28 ≥ 4). Les patients ont reçu une dose de 15 mg/semaine de MTX par voie orale (2 comprimés de MTX plus 1 injection par voie SC placebo, n = 190) ou par voie SC (15 mg par voie SC de MTX plus 2 comprimés placebo, n = 194) pendant 24 semaines. A la semaine 16, les patients qui n'ont pas eu de réponse ACR20 sont passés de 15 mg de MTX par voie orale à 15 mg de MTX par voie SC et de 15 mg de MTX par voie SC à 20 mg par voie SC pendant les 8 semaines restantes. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients répondeurs ACR20 à la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires incluaient les réponses ACR50 et ACR70 ainsi que la tolérance au MTX par voie SC par rapport à une administration par voie orale. Dans le groupe voie SC, 78,2 % des patients étaient répondeurs ACR20 à la semaine 24 par rapport à 70,1 % dans le groupe voie orale (P = 0,0412). Dans le groupe voie SC, significativement plus de patients étaient répondeurs ACR70 comparé au groupe voie orale à la semaine 24 (41,0 % contre 33,2 %, P = 0,03). L'incidence globale des effets indésirables (EI), au cours de la durée totale de l'essai, dans la population analysée pour la tolérance, a été similaire dans les deux groupes de traitement, avec des EI signalés chez 66,3 % des patients du groupe voie SC et 61,7 % du groupe voie orale. L'incidence globale des effets indésirables graves (EIG) était également similaire dans les deux groupes traités (5,7 % versus 4,3 %).

Une autre étude multicentrique a comparé la satisfaction des patients et la tolérance locale aux injections SC répétées de MTX 50 mg/mL ou 10 mg/mL chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active. Au total, 132 patients étaient inscrits dans 16 centres investigateurs en Allemagne. 93 % des participants ont déclaré qu'ils préféraient la forme la plus concentrée de MTX à 50 mg/mL (P <0,0001). Des effets indésirables liés au médicament ont été signalés chez 24 patients (18,3 %). La concentration de MTX à 50 mg/mL était légèrement mieux tolérée tant par l'évaluation du médecin que par celle du patient.

L'essai en double aveugle, contrôlé versus placebo, de phase III « METOP » a été mené chez 120 patients adultes naïfs de MTX et atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère diagnostiqué depuis au moins 6 mois. Les patients inclus ont été répartis de manière aléatoire (3:1) pour recevoir soit du MTX à une dose initiale de 17,5 mg/semaine (n = 91), soit le placebo (n = 29) pendant les 16 premières semaines. Par la suite, tous les patients ont été traités par MTX par voie SC jusqu'à la semaine 52 (groupes MTX-MTX versus placebo-MTX). L'augmentation de la dose à 22,5 mg/semaine était autorisée après 8 semaines de traitement par MTX si les patients n'avaient pas atteint une réduction d'au moins 50 % du score PASI (*Psoriasis Areas Severity Index*) initial, la même augmentation du volume injecté a été également appliquée aux injections de placebo. Le traitement a été associé à l'administration d'acide folique, à une posologie de 5 mg/semaine. A la semaine 16, une réponse PASI 75 a été atteinte chez 37 (41 %) patients du groupe MTX contre trois (10 %) patients dans le groupe placebo (RR 3,93 ; P = 0,0026). Le MTX administré par voie SC a été généralement bien toléré ; aucun cas de décès n'a été noté, aucun patient n'a souffert d'infections graves, de tumeurs malignes ou d'événements cardiovasculaires majeurs. Des événements indésirables graves ont été répertoriés chez trois patients (3 %) ayant reçu du MTX pendant toute la période de traitement de 52 semaines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le méthotrexate est absorbé au niveau des voies gastro-intestinales. En cas d'administration à faibles doses (doses de 7,5 mg/m^2 à 80 mg/m^2 de surface corporelle), la biodisponibilité moyenne est d'environ 70 %, mais des variations interindividuelles et intra-individuelles importantes sont possibles (de 25 à 100 %). Le pic de concentration sérique est atteint en 1 à 2 heures.

La biodisponibilité est comparable et proche des 100 % en cas d'administration sous-cutanée, intraveineuse et intramusculaire.

Distribution

La liaison du méthotrexate aux protéines sériques est d'environ 50 %. Après distribution dans les tissus corporels, des concentrations élevées sous forme de polyglutamates sont observées notamment dans le foie, les reins et la rate et elles peuvent persister pendant des semaines, voire des mois. Lorsqu'il est administré à faibles doses, le méthotrexate passe dans le liquide cérébro-spinal en quantités minimes. La demi-vie terminale est de 6 à 7 heures en moyenne, avec des variations considérables (3 à 17 heures). La demi-vie du méthotrexate peut être prolongée jusqu'à 4 fois la valeur normale chez les patients qui présentent un espace de distribution tiers (épanchement pleural, ascite).

Biotransformation

Environ 10 % de la dose de méthotrexate administrée sont métabolisés dans le foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate.

Élimination

Le méthotrexate est éliminé essentiellement sous forme inchangée, par voie rénale principalement, par filtration glomérulaire et sécrétion active dans les tubules proximaux.

Environ 5 % à 20 % du méthotrexate et 1 % à 5 % du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par voie biliaire. La circulation entérohépatique est importante.

L'élimination est fortement retardée en cas de troubles de la fonction rénale. Les effets d'une altération de la fonction hépatique sur l'élimination ne sont pas connus.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études menées chez l'animal montrent que le méthotrexate diminue la fertilité et qu'il est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène. Le méthotrexate est mutagène in vivo et in vitro. Des études conventionnelles de cancérogenèse n'ayant pas été menées et du fait du manque d'uniformité des études de toxicologie en administration répétée chez le rongeur, le méthotrexate est considéré comme non classifiable en termes de carcinogénicité chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium ;

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) ;

Acide chlorhydrique (pour l'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

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Conserver les stylos préremplis dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Stylos préremplis contenant une seringue préremplie (en verre incolore) avec bouchon piston (caoutchouc chlorobutyle) et aiguille d'injection SC fixée. La seringue est intégrée dans un dispositif (stylo) permettant une auto-administration du produit.

Le stylo prérempli METOJECT est disponible sous la forme d'un auto-injecteur en trois étapes, muni d'un capuchon jaune et d'un bouton poussoir jaune ou d'un auto-injecteur en deux étapes, muni d'un capuchon de protection translucide et d'un protège-aiguille bleu.

Présentations :

Stylos préremplis contenant 0,25 ml (12,5 mg) de solution présentés en boîtes de 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 et 24 stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les procédures pour la manipulation et l'élimination doivent respecter les exigences et réglementations locales. Les femmes enceintes appartenant au personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer METOJECT.

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

À usage unique.

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

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH
THEATERSTR. 6
22880 WEDEL
ALLEMAGNE

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

- 34009 300 202 9 6 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 1
- 34009 300 203 0 2 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 2
- 34009 300 203 1 9 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 4
- 34009 550 069 0 9 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 5
- 34009 550 069 1 6 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 6
- 34009 550 069 2 3 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 10
- 34009 550 069 4 7 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 11
- 34009 550 069 5 4 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 12
- 34009 550 069 6 1 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 14
- 34009 550 069 7 8 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 15
- 34009 550 069 8 5 : 0,25 ml de solution injectable en stylo prérempli (verre) avec aiguille d'injection SC fixée ; boîte de 24

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

Date de première autorisation : 14 septembre 2015

Date de dernier renouvellement : 04 octobre 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.