

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère, si la bilirubine sérique est supérieure à 5 mg/dl (85,5 µmol/l).
- Abus d'alcool.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombopénie ou anémie importante.
- Immunodéficiences.
- Infections aiguës ou chroniques graves telles que tuberculose et infection par le VIH.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale active avérée.
- Grossesse et allaitement.
- Vaccination concomitante par des vaccins vivants.

## EFFETS INDÉSIRABLES

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

**Les réactions indésirables liées au méthotrexate les plus fréquemment observées (très fréquentes)** sont des troubles gastro-intestinaux (par ex. stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (par ex. élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline).

**Les autres réactions indésirables survenant fréquemment (fréquentes)** sont leucopénie, anémie, thrombopénie, maux de tête, fatigue, somnolence, pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, ulcères buccaux, diarrhée, exanthème, érythème et prurit.

**Les réactions indésirables les plus importantes** sont une aplasie médullaire et des troubles gastro-intestinaux.

**Pour plus d'informations concernant les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez les Résumés des Caractéristiques des Produits.**

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

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère, si la bilirubine sérique est > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).
- Alcoolisme.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine, telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie importante.
- Immunodéficience.
- Infections sévères, chroniques ou graves telles que la tuberculose et l'atteinte par le VIH.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée.
- Grossesse et allaitement.
- Vaccination concomitante par des vaccins vivants.

## EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

**Effets indésirables très fréquents (≥ 1/10) :** perte d'appétit, nausées, vomissements, douleur abdominale, inflammation et ulcérations de la muqueuse de la bouche et de la gorge (en particulier dans les premières 24 à 48 heures qui suivent l'administration de iMETH®), stomatite, dyspepsie ; élévation des enzymes hépatiques (ALAT [GPT], ASAT [GOT], phosphatase alcaline et bilirubine).

**Effets indésirables fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) :** leucopénie, thrombopénie, anémie ; maux de tête, fatigue, somnolence ; complications pulmonaires dues à une alvéolite/pneumonie interstitielle et décès associés à ces complications (indépendamment de la dose et de la durée du traitement par méthotrexate - les symptômes typiques peuvent être : maladie générale ; toux sèche irritative ; essoufflement progressant vers une dyspnée au repos, douleur thoracique, fièvre) ; diarrhée (en particulier au cours des premières 24 à 48 heures qui suivent l'administration de iMETH®) ; exanthème, érythème, prurit.

**Effets indésirables peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100) :** pancytopénie, agranulocytose, troubles hématopoïétiques ; réactions allergiques, choc anaphylactique ; diabète de type I ; dépression, confusion ; vertige, convulsions ; cas isolés de lymphome, qui ont régressé dans un certain nombre de cas à l'arrêt du traitement par méthotrexate. Une étude récente n'a pas pu établir que le traitement par méthotrexate augmentait l'incidence des lymphomes ; fibrose pulmonaire ; ulcères et hémorragies gastro-intestinaux ; développement d'une stéatose, d'une fibrose et d'une cirrhose hépatotoxiques (se produisant fréquemment malgré des contrôles réguliers et des valeurs normales des enzymes hépatiques) ; chute de l'albumine sérique ; urticaire, photosensibilité, augmentation de la pigmentation de la peau, chute des cheveux, multiplication des nodules rhumatoïdes, zona, lésions douloureuses de plaques psoriasiques (les lésions psoriasiques peuvent être exacerbées suite à l'irradiation aux UV lors d'un traitement concomitant par le méthotrexate), effets toxiques graves : vascularite, éruption cutanée herpétiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ; arthralgies, myalgies, ostéoporose ; inflammation et ulcération de la vessie (éventuellement avec hématurie), dysurie ; après administration intramusculaire de méthotrexate, des effets indésirables locaux (sensation de brûlure) ou des dommages

(formation d'abcès stériles, destruction du tissu adipeux) peuvent survenir au site d'injection, perturbations de la cicatrisation des plaies ; inflammation et ulcération du vagin.

**Effets indésirables rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) :** péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique ; sautes d'humeur ; troubles visuels graves ; hypotension, événements thromboemboliques ; pharyngite, apnée, réactions similaires à l'asthme bronchique avec toux, dyspnée et anomalies pathologiques lors des tests de la fonction pulmonaire ; entérite, méléna, gingivite, malabsorption ; hépatite aiguë ; accentuation de la pigmentation des ongles, onycholyse, acné, pétéchies, ecchymoses, érythème multiforme, éruptions cutanées érythémateuses ; fractures de fatigue ; insuffisance rénale, oligurie, anurie, azotémie ; oligospermie, dérèglement des menstruations.

**Effets indésirables très rares ( $< 1/10\ 000$ ) :** septicémie, infections (incluant réactivation d'une infection chronique inactive) pouvant être fatales dans certains cas ; accès sévères de dépression médullaire, anémie aplasique. Lymphadénopathie, syndromes lymphoprolifératifs (partiellement réversibles), hyperéosinophilie et neutropénie. Les premiers signes de ces complications potentiellement fatales peuvent être : fièvre, maux de gorge, ulcérations de la muqueuse buccale, symptômes grippaux, épuisement marqué, épistaxis et pétéchies/ecchymoses. L'administration de méthotrexate doit être immédiatement interrompue en cas de diminution significative de la numération de la formule sanguine ; immunosuppression, hypogammaglobulinémie ; insomnie ; douleur, asthénie musculaire, paresthésie/hypoesthésie, altérations du goût (goût métallique), méningite aseptique aiguë avec méningisme (paralysie, vomissements) ; conjonctivite, rétinopathie ; pneumonie à *Pneumocystis carinii* et autres infections pulmonaires, broncho-pneumopathie chronique obstructive, épanchement pleural ; hématomé, mégacolon toxique ; insuffisance hépatique ; paronychie aiguë, furonculose, télangiectasie, hidradénite ; protéinurie ; fièvre. L'administration sous-cutanée de méthotrexate est bien tolérée localement. Seules de légères réactions cutanées locales, dont le nombre diminue au cours du traitement, ont été observées jusqu'à présent ; perte de libido, impuissance, écoulement vaginal, infertilité, gynécomastie.

**Effets indésirables de fréquence indéterminée :** leucoencéphalopathie ; hémorragie alvéolaire pulmonaire ; exfoliation cutanée/dermatite exfoliative ; ostéonécrose de la mâchoire (secondaire à des syndromes lymphoprolifératifs) ; nécrose au point d'injection ; oedème.

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

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

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

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

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



Gé 2,5 mg, comprimé (générique)\*  
10 mg, comprimé sécable

# Données de sécurité<sup>3,4</sup>

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Alcoolisme.
- Insuffisance rénale sévère.
- Dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère.
- Infections aiguës ou chroniques sévères et syndromes d'immunodéficience.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée.
- Grossesse et allaitement.
- L'administration de vaccins vivants est à proscrire en cours de traitement par méthotrexate.

## EFFETS INDÉSIRABLES

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

**Les réactions indésirables liées au méthotrexate les plus fréquemment observées (très fréquentes)** sont des troubles gastro-intestinaux (par ex. stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit, vomissements) et des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (par ex. élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline).

**Les autres réactions indésirables survenant fréquemment** sont leucopénie, anémie, thrombopénie, maux de tête, fatigue, somnolence, étourdissements, infections, pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, ulcères buccaux, diarrhée, alopecie, exanthème, érythème et prurit.

**Les réactions indésirables les plus importantes** sont une aplasie médullaire et des troubles gastro-intestinaux.

**Pour plus d'informations concernant les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez les Résumés des Caractéristiques des Produits.**

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



Solution injectable  
en stylo prérempli



Solution injectable  
en seringue préremplie



Gé 2,5 mg, comprimé (générique)\*  
10 mg, comprimé sécable

# Données de sécurité<sup>1-4</sup>

## 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. **Le prescripteur doit préciser le jour de prise sur l'ordonnance en concertation avec le patient.** Une administration incorrecte du méthotrexate peut engendrer des effets indésirables graves, y compris des réactions indésirables potentiellement fatales. Le personnel de santé et les patients doivent recevoir des instructions claires.

Les patients doivent être instruits et formés à la technique d'injection adéquate s'ils s'autoadministrent du méthotrexate. La première injection doit se faire sous surveillance médicale directe.

Les patients qui reçoivent ce traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée afin d'identifier et d'évaluer sans retard les signes d'éventuels effets toxiques ou réactions indésirables. Par conséquent, le méthotrexate doit être administré exclusivement par un médecin ou sous la supervision d'un médecin ayant une connaissance et une expérience suffisante de l'utilisation d'un traitement par des antimétabolites.

En raison du risque de réactions toxiques sévères ou même fatales, le patient doit être clairement informé par le médecin des risques (y compris des signes et symptômes précoces de toxicité) et des mesures de sécurité recommandées. Il doit être informé de la nécessité de consulter immédiatement son médecin en cas de symptômes d'intoxication, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire des symptômes d'intoxication (notamment analyses de laboratoire régulières).

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

## TÉRATOGENICITÉ - RISQUES POUR LA REPRODUCTION

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

## FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

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

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

### ● Contraception chez les patients de sexe masculin

Le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclu. Il est conseillé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminins d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant toute la durée du traitement du patient et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du méthotrexate. Les hommes ne doivent pas donner du sperme pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du méthotrexate.

### ● Grossesse

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



Solution injectable  
en stylo prérempli



Solution injectable  
en seringue préremplie



Gé 2,5 mg, comprimé (générique)\*  
10 mg, comprimé sécable

# Données de sécurité<sup>1-4</sup>

## ● Allaitement

Le traitement est contre-indiqué durant l'allaitement. Si son administration pendant l'allaitement est indispensable, l'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

## ● Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut entraîner une diminution de la fertilité. Chez l'Homme, il a été décrit que le méthotrexate pouvait induire une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci. Ces effets semblent dans la plupart des cas être réversibles après l'arrêt du traitement.

## EXAMENS ET MESURES DE SÉCURITÉ RECOMMANDÉS

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

Un examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire, un dosage des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de l'albumine sérique, une radiographie du thorax et des tests de la fonction rénale sont indispensables. Si cela est cliniquement justifié, il faut exclure une tuberculose et une hépatite.

### *Au cours du traitement*

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

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

- **Examen de la cavité buccale et de la gorge à la recherche de modifications des muqueuses**
- **Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire**

La suppression hématopoïétique induite par le méthotrexate peut survenir soudainement et lors de l'utilisation des doses habituellement sûres. En cas de chute importante du nombre de leucocytes ou de plaquettes, le traitement doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré. Il faut conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme évoquant une infection. Chez les patients prenant simultanément des médicaments hématotoxiques (par exemple du léflunomide), la numération sanguine et plaquettaire doivent être étroitement surveillées.

## ● Tests de la fonction hépatique

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

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

Des modifications histologiques, une fibrose et plus rarement une cirrhose hépatique peuvent ne pas être précédées d'anomalies des tests de la fonction hépatique. Certains cas de cirrhose hépatique se développent avec une valeur normale du taux de transaminases. Par conséquent, il convient d'envisager des méthodes de diagnostic non invasives pour surveiller les troubles hépatiques, en plus des tests de la fonction hépatique. Une biopsie hépatique doit être envisagée au cas par cas en tenant compte des comorbidités du patient, de ses antécédents médicaux et des risques associés à la biopsie.

Les facteurs de risque d'hépatotoxicité sont notamment une consommation antérieure excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents





Solution injectable  
en stylo prérempli



Solution injectable  
en seringue préremplie



Gé 2,5 mg, comprimé (générique)\*  
10 mg, comprimé sécable

# Données de sécurité<sup>1-4</sup>

familiaux de troubles hépatiques héréditaires, un diabète, une obésité et un contact antérieur avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques ainsi qu'un traitement prolongé par le méthotrexate. D'autres médicaments hépatotoxiques ne doivent être administrés durant le traitement par méthotrexate qu'en cas de nécessité absolue. La consommation d'alcool doit être évitée. Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques est nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques.

Une prudence toute particulière est de mise chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant parce que, dans des cas isolés, une cirrhose hépatique peut se développer sans élévation des transaminases au cours du traitement par méthotrexate.

## ● Examen de la fonction rénale

La fonction rénale doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires. En cas d'élévation de la créatinine sérique, la dose doit être réduite. Comme le méthotrexate est principalement excrété par voie rénale, une élévation des concentrations sériques pouvant entraîner des effets indésirables sévères peut être attendue en cas d'insuffisance rénale. Lorsque la fonction rénale risque d'être altérée (par exemple chez les patients âgés), un suivi plus étroit est nécessaire. Ceci s'applique en particulier en cas d'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui entraînent des altérations rénales (par exemple AINS) ou sont susceptibles de provoquer des troubles hématopoïétiques. Chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale, l'administration concomitante d'AINS est déconseillée. Une déshydratation peut également potentialiser la toxicité du méthotrexate.

## ● Évaluation du système respiratoire

Il convient d'interroger le patient sur un éventuel dysfonctionnement pulmonaire et procéder si nécessaire à un test de la fonction pulmonaire. Une pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, souvent associée à une hyperéosinophilie sanguine, peut se produire, et des décès ont été rapportés. Les symptômes comprennent classiquement de la dyspnée, de la toux (en particulier une toux sèche non productive), une douleur thoracique et de la fièvre pour lesquels les patients doivent être contrôlés lors de chaque visite de suivi. Les patients doivent être informés du risque de pneumonie et il faut leur conseiller de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de toux ou de dyspnée persistantes.

Des cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire ont été rapportés lorsque le méthotrexate est utilisé pour des indications rhumatologiques et apparentées.

Cette affection peut également être associée à une vasculite et à d'autres comorbidités. Des examens doivent être rapidement envisagés en cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire pulmonaire afin de confirmer le diagnostic.

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

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

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

## ● Système immunitaire

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

Une prudence toute particulière est de mise en présence d'une infection chronique inactive (par exemple herpès zoster, tuberculose, hépatite B ou C) en raison de la possibilité d'activation.



Solution injectable  
en stylo prérempli



Solution injectable  
en seringue préremplie



Gé 2,5 mg, comprimé (générique)\*  
10 mg, comprimé sécable

# Données de sécurité<sup>1-4</sup>

## ● Système lymphatique

Des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant du méthotrexate à faible dose ; dans ce cas, le traitement par méthotrexate doit être arrêté.

## AUTRES SURVEILLANCES ET PRÉCAUTIONS

### ● Espace de distribution pour les spécialités injectables

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

### ● Exposition cutanée

Tout contact de la peau et des muqueuses avec le méthotrexate doit être évité. En cas de contamination, la zone touchée doit être rincée avec une grande quantité d'eau.

### ● Système gastro-intestinal

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

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

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

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

### ● Association à d'autres traitements

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.

Il a été décrit que l'administration concomitante d'antagonistes des folates tels que l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole provoque dans de rares cas une pancytopenie mégalo-blastique aiguë.

### ● Système nerveux

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.

### ● Exposition aux UV

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

### ● Sodium

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

### ● Lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.





Solution injectable  
en stylo prérempli



Solution injectable  
en seringue préremplie



Gé 2,5 mg, comprimé (générique)\*  
10 mg, comprimé sécable

# Données de sécurité<sup>1-4</sup>

## INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Pour plus d'information concernant les interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, consultez les Résumés des Caractéristiques des Produits disponibles sur la base de données publique des médicaments, ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE ET SITUATION AU REGARD DU REMBOURSEMENT

NORDiMET®, iMETH® et iMENOR® Gé 2,5 mg sont remboursés Sec. Soc. à 65 % dans les indications en rhumatologie et en dermatologie ; iMENOR® 10 mg est remboursé Sec. Soc. à 100 % dans les indications en rhumatologie et en dermatologie ; NORDiMET® et iMETH® sont remboursés Sec. Soc. à 30 % dans l'indication maladie de Crohn.

Ces produits sont tous agréés aux collectivités dans leurs indications décrites au début de ce document. NORDiMET® n'est pas remboursable à la date du 29/07/2024 dans l'indication psoriasis en plaques modéré chez les patients adultes candidats à un traitement systémique (demande de remboursement à l'étude).

Médicaments dont la prescription doit être effectuée par un médecin expérimenté dans l'utilisation du méthotrexate et disposant d'une parfaite connaissance des risques liés à ce traitement. Liste I.

---

\* iMENOR® Gé 2,5 mg est un générique de Novatrex® 2,5 mg, comprimé. Médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.<sup>3</sup>

1. Résumés des caractéristiques des produits de la gamme NORDiMET® solution injectable en stylo prérempli.
2. Résumés des caractéristiques des produits de la gamme iMETH® solution injectable en seringue préremplie.
3. Résumé des caractéristiques du produit iMENOR® Gé 2,5 mg comprimé.
4. Résumé des caractéristiques du produit iMENOR® 10 mg comprimé sécable.



Solution injectable  
en stylo prérempli



Solution injectable  
en seringue préremplie



Gé 2,5 mg, comprimé (générique)\*  
10 mg, comprimé sécable

## Point de vigilance<sup>5</sup>

**Des erreurs d'administration ayant de graves conséquences, incluant des cas d'issue fatale, ont été signalées lorsque le méthotrexate, destiné à être utilisé **une fois par semaine** dans le traitement de maladies inflammatoires, a été administré quotidiennement.**

**Seuls les médecins expérimentés dans l'utilisation de médicaments à base de méthotrexate doivent les prescrire. Les professionnels de santé impliqués dans la prescription, la délivrance ou l'administration du méthotrexate pour traiter des maladies inflammatoires doivent :**

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

Des mesures additionnelles visant à prévenir les erreurs de prise vont être mises en place (notamment avertissements sur le conditionnement, mise à jour des RCP et notices, et pour les formes orales, carte-patient fournie avec chaque boîte délivrée et brochure prescripteur).

**Pour plus d'informations, consulter la lettre aux professionnels de santé du 7 avril 2021 sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-a-base-de-methotrexate-recommandations-visant-a-eviter-les-erreurs-de-prise-potentiellement-fatales-lors-de-lutilisation-du-methotrexate-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires>**

5. Information transmise sous l'autorité de l'ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Médicaments à base de méthotrexate – Recommandations visant à éviter les erreurs de prise potentiellement fatales lors de l'utilisation du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires. 07.04.2021. [en ligne] <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-a-base-de-methotrexate-recommandations-visant-a-eviter-les-erreurs-de-prise-potentiellement-fatales-lors-de-lutilisation-du-methotrexate-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires> (consulté le 11/07/2024).