

Notice: information du patient

EMTHEXATE 2,5 mg/ml SOLUTION INJECTABLE, 5 mg EMTHEXATE 25 mg/ml SOLUTION INJECTABLE, 50 mg, 500 mg et 1000 mg EMTHEXATE 100 mg/ml SOLUTION INJECTABLE, 5000 mg méthotrexate

Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. **Qu'est-ce qu'Emthexate et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de l'Emthexate**
3. **Comment administrer Emthexate**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Emthexate**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. **Qu'est-ce qu'Emthexate et dans quel cas est-il utilisé ?**

Ce médicament contient du méthotrexate, un agent antinéoplasique. Il est utilisé pour bloquer la multiplication trop rapide de certaines cellules de l'organisme.

Emthexate est utilisé pour traiter:

- le psoriasis grave (maladie de la peau), en cas de non-réponse au traitement classique
- la polyarthrite rhumatoïde (maladie chronique des articulations, qui sont douloureuses et gonflées), en cas de non-réponse au traitement classique.
- certains cancers, tels que le choriocarcinome et autres tumeurs trophoblastiques (cancers de l'utérus), la leucémie lymphoblastique aiguë (un type de cancer du sang), la méningite leucémique (cas où la leucémie atteint les parois du cerveau), le mycosis fongoïde (un type de lymphome non hodgkinien, des cancers du sang issus des cellules immunitaires), les stades avancés des lymphomes non hodgkiniens, le cancer du sein, les carcinomes de la tête et du cou (cancers de la peau, des muqueuses ou des glandes), le cancer de la vessie, l'ostéosarcome non métastasant (un type de cancer des os).

Emthexate peut être utilisé seul ou combiné à d'autres médicaments anticancéreux.

2. **Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de l'Emthexate ?**

Mise en garde importante concernant la dose d'Emthexate (méthotrexate):

Emthexate ne peut être administré **uniquement une fois par semaine** pour le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde.

L'administration d'une trop grande quantité d'Emthexate (méthotrexate) peut être fatal.

Veillez lire très attentivement la rubrique 3 de cette notice.

Si vous avez des questions, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien avant l'administration de ce médicament.

Avant l'administration de l'Emthexate, vous devez discuter avec votre médecin des risques et bénéfices associés à cette administration.

Emthexate ne peut jamais être administré

- si vous êtes allergique au méthotrexate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez être enceinte: Emthexate peut provoquer des fausses couches ou des anomalies de l'enfant (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité ») ;
- si vous allaitez ou si vous souhaitez allaiter (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité ») ;
- en cas d'alcoolisme ou de maladies graves du foie ;
- en cas de mauvais fonctionnement des reins ;
- en cas de maladie grave du sang (hémopathies) : diminution de la quantité des globules rouges (anémie), des globules blancs (leucopénie), des plaquettes (thrombopénie) ; autres hémopathies ;
- en cas de déficience immunitaire, par exemple en cas d'infection par le virus du Sida.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant l'administration de l'Emthexate :

- si vous avez des antécédents d'ulcère de l'estomac ou de l'intestin.
- en cas de troubles sanguins existants.
- en cas de diarrhée grave ou d'inflammation de la bouche avec ulcération : il sera nécessaire d'interrompre le traitement car il existe un risque d'inflammation intestinale avec hémorragie ou de perforation intestinale (voir rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- en cas d'infection en cours, car ce médicament diminue les défenses immunitaires. Du fait de son action de blocage de l'immunité, ce médicament peut favoriser la survenue d'infections : consultez rapidement votre médecin en cas de fièvre ou de gêne respiratoire.
- en cas de lésion du foie ou de diminution de sa fonction, en raison de la toxicité d'Emthexate sur cet organe.
- si vous avez eu une hépatite : Emthexate peut réactiver une hépatite B ou aggraver une hépatite C.
- si vous avez une fonction rénale diminuée, en raison de la toxicité d'Emthexate sur cet organe : l'administration d'Emthexate devra se faire avec prudence et avec une dose réduite.
- si vous avez une affection des poumons, en raison de la toxicité d'Emthexate sur cet organe.
- si vous présentez une carence en folates : cela peut augmenter les effets non désirés d'Emthexate.
- Emthexate est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement (voir rubrique 4.6). Le méthotrexate altère temporairement la production de sperme et d'ovules. Le méthotrexate peut causer des fausses couches et des anomalies congénitales graves. Vous devez éviter d'avoir un bébé pendant que vous recevez du méthotrexate et pendant au moins les 6 mois suivant la fin de votre traitement par méthotrexate, si vous êtes une femme. Si vous êtes un homme, vous devez éviter de concevoir un enfant pendant que vous recevez du méthotrexate et pendant au moins les 3 mois suivant la fin de votre traitement. Veuillez également consulter la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité ».

Emthexate peut être toxique pour :

- les tissus formant les cellules sanguines : Emthexate peut entraîner une diminution significative du nombre de cellules sanguines, nécessitant l'arrêt du traitement. Inversement, des faibles doses du médicament peuvent provoquer des lymphomes malins (cancers secondaires des cellules

sanguines immunitaires). Ces lymphomes peuvent régresser après l'arrêt du médicament; ils ne nécessitent donc pas toujours un traitement spécifique.

- le foie : la prudence s'impose en présence d'une lésion du foie ou en cas de diminution de la fonction du foie. L'effet toxique sur le foie est renforcé par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et par un âge avancé. Si vous avez eu une hépatite, prévenez votre médecin. Emthexate peut réactiver une hépatite B ou aggraver une hépatite C.
- des saignements aigus au niveau des poumons chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes ont été rapportés lors de traitements par méthotrexate. Si vous présentez des symptômes tels qu'expectorations (crachats) ou toux accompagnées de sang, contactez immédiatement votre médecin.
- les poumons : cette toxicité peut être dangereuse, et peut se produire à tout moment du traitement, avec n'importe quel dosage. Elle n'est pas toujours totalement réversible. La survenue de symptômes pulmonaires (surtout une toux sèche, ainsi que de la fièvre, une douleur thoracique, un essoufflement) doit faire arrêter le traitement pour examen approfondi. Une pneumonie et un épanchement au niveau de la plèvre peuvent survenir, pouvant mener dans certains cas à une insuffisance respiratoire.
- le rein : pour éviter une atteinte rénale, veillez à absorber suffisamment de liquide.
- le système nerveux : des troubles neurologiques sévères, se manifestant souvent par des crises épileptiques, ont été rapportés, en particulier chez les enfants (voir rubrique « Enfants et adolescents »).
- la peau et les tissus sous-cutanés : des réactions dermatologiques graves, parfois fatales (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, nécrose cutanée, érythème polymorphe), peuvent survenir quelques jours après l'administration d'Emthexate chez l'adulte ou l'enfant, quel que soit le protocole d'administration. On a rapporté un rétablissement après interruption du traitement. Il faut être prudent quant à une exposition aux rayons ultraviolets (voir rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- le fœtus : Emthexate provoque des fausses couches et/ou des anomalies congénitales (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »). Il n'est dès lors pas indiqué chez la femme enceinte.
- infection : prévenez votre médecin de tout signe d'infection (fièvre, toux...) survenant avant ou pendant le traitement à l'Emthexate.
- le système gastro-intestinale : Prévenez votre médecin si vous souffrez d'un ulcère de l'estomac, du rectum ou du côlon. Si une diarrhée ou une inflammation dans la bouche survient lors d'un traitement à l'Emthexate, rendez-vous chez votre médecin car cela peut être le signe d'une complication gastro-intestinale grave.

Tout comme d'autres produits anticancéreux, le méthotrexate peut provoquer des effets indésirables dus à la destruction des cellules cancéreuses par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Des mesures appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication.

Pour plus de détails sur les effets toxiques potentiels d'Emthexate, voir la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Si vous, votre partenaire ou votre aidant remarquez une nouvelle apparition ou une aggravation de symptômes neurologiques, notamment une faiblesse musculaire générale, des troubles de la vision, des changements de pensée, de mémoire et d'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité, contactez immédiatement votre médecin car il peut s'agir de symptômes d'une infection cérébrale grave très rare appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Examens de suivi recommandés et précautions

Même si le méthotrexate est utilisé à faible dose, des effets indésirables graves peuvent survenir. Afin de les détecter à temps, votre médecin doit effectuer des examens de surveillance et des tests de laboratoire.

Avant le début du traitement :

Avant de commencer le traitement, votre sang sera vérifié pour voir si vous avez suffisamment de cellules sanguines. Votre sang sera également testé pour vérifier votre fonction hépatique et pour savoir si vous avez une hépatite. De plus, l'albumine sérique (une protéine dans le sang), le statut de l'hépatite (infection du foie) et la fonction rénale seront vérifiés. Le médecin peut également décider d'effectuer d'autres tests hépatiques, dont certains peuvent être des images de votre foie et d'autres peuvent nécessiter un petit échantillon de tissu prélevé sur le foie afin de l'examiner de plus près. Votre médecin peut également vérifier si vous avez la tuberculose et il peut radiographier votre poitrine ou effectuer un test de la fonction pulmonaire.

Pendant le traitement :

Votre médecin peut effectuer les examens suivants :

- examen de la cavité buccale et du pharynx à la recherche de modifications de la membrane muqueuse, telles qu'une inflammation ou une ulcération.
- tests sanguins/numération sanguine avec nombre de cellules sanguines et mesure des taux sériques de méthotrexate.
- test sanguin pour surveiller la fonction hépatique.
- tests d'imagerie pour surveiller l'état du foie.
- petit échantillon de tissu prélevé sur le foie afin de l'examiner de plus près.
- test sanguin pour surveiller la fonction rénale.
- surveillance des voies respiratoires et, si nécessaire, test de la fonction pulmonaire.

Il est très important que vous vous présentiez à ces examens programmés.

Si les résultats de l'un de ces tests sont anormaux, votre médecin ajustera votre traitement en conséquence.

Patients âgés

Les patients âgés sous traitement par méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite afin d'identifier rapidement les effets indésirables importants.

L'altération des fonctions hépatique et rénale liée à l'âge ainsi que les faibles réserves corporelles de la vitamine acide folique chez les personnes âgées nécessitent une dose relativement faible de méthotrexate.

Informez toujours votre médecin de toute autre médication que vous prenez. Si vous prenez déjà d'autres médicaments, veuillez lire également la rubrique « Autres médicaments et Emthexate » .

Veuillez consulter votre médecin si une des mises en garde mentionnées ci-dessus est d'application pour vous ou si elle l'a été dans le passé.

Enfants et adolescents

Il a été spécifiquement rapporté chez l'enfant :

- des réactions dermatologiques graves, parfois fatales, quelques jours après administration de méthotrexate, sous différents protocoles d'administration. On a rapporté un rétablissement après interruption du traitement.
- des troubles neurologiques sévères : chez les enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë et traités par Emthexate injectable peuvent survenir des leuco-encéphalopathies, se manifestant souvent par des crises épileptiques. Des effets indésirables neurologiques sévères allant de la céphalée à la paralysie, coma et épisodes vasculaires ont été rapportés surtout chez les enfants et adolescents traités avec de l'Emthexate en association avec la cytarabine.

Autres médicaments et Emthexate

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Vous devez en particulier indiquer à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments anti-douleur et anti-inflammatoires du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens et apparentés (par exemple l'aspirine ou l'ibuprofène) : ils ne peuvent pas être utilisés en même temps que des doses élevées d'Emthexate, car ils peuvent augmenter les effets non désirés d'Emthexate, en particulier une dépression inattendue et grave de la moelle osseuse, une diminution des cellules sanguines et une toxicité gastro-intestinale. Leur administration avec des faibles doses d'Emthexate doit se faire avec précaution.
- d'autres antitumoraux : cytarabine, cisplatine, mercaptopurine. Ils peuvent aggraver les effets indésirables, et il peut s'avérer nécessaire d'adapter les doses.
Pour la cytarabine il y a une augmentation du risque de migraine, paralysie, coma et épisodes vasculaires ainsi qu'une augmentation du risque d'infection, de toxicité du foie et du sang.
- d'autres médicaments contre l'arthrite : ciclosporine, léflunomide, azathioprine, sulfasalazine.
- d'autres médicaments contre le psoriasis : étrétinate, rétinoïdes.
- des médicaments immunosuppresseurs : ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus
- de la phénytoïne (principalement utilisé contre l'épilepsie) : elle peut augmenter les effets non désirés d'Emthexate.
- du probénécide
- de la théophylline ou de la ciprofloxacine : l'Emthexate peut diminuer leur élimination par les reins. La prise simultanée de ciprofloxacine doit être rigoureusement suivie par le médecin.
- des antibiotiques oraux tels que les tétracyclines et le chloramphénicol : ils peuvent diminuer l'action de l'Emthexate en diminuant son absorption.
- des antibiotiques tels que les pénicillines et les sulfamides : ils peuvent réduire l'élimination de l'Emthexate par les reins.
- Le furosémide (un diurétique) peut diminuer l'élimination de l'Emthexate.
- L'utilisation simultanée des inhibiteurs de la pompe à proton et de doses élevées d'Emthexate doit être évitée.
- Des médicaments tels que les sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine peuvent augmenter les effets indésirables sur la moelle osseuse.
- Des anticoagulants oraux peuvent vous être administrés par votre médecin lors de votre traitement. Votre temps de coagulation devra alors être étroitement surveillé.
- des préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique : elles peuvent diminuer l'action d'Emthexate sous forme injectable. Des doses élevées de folinate calcique peuvent diminuer l'efficacité d'Emthexate administré par voie intrathécale (injection dans la moelle épinière).
Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, la prise d'acide folique ou folinique peut diminuer certaines manifestations toxiques du méthotrexate. Avant de prendre un supplément en folates, il est conseillé de vérifier le taux de vitamine B12, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans. Demandez conseil à votre médecin.
- Si vous prenez l'Emthexate pour traiter du psoriasis, la prise d'amiodarone peut induire une ulcération de la peau.

Vaccination :

La vaccination à l'aide de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée lors d'un traitement à l'Emthexate ni pendant les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Les vaccinations peuvent être moins efficaces lors d'un traitement à l'Emthexate. Demandez conseil à votre médecin si vous désirez vous faire vacciner.

Radiothérapie :

L'administration simultanée d'Emthexate et de radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et des os.

Emthexate avec des aliments, boissons et de l'alcool

Emthexate peut être administré sans tenir compte des repas.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant l'administration de ce médicament.

Grossesse

N'utilisez pas Emthexate pendant la grossesse sauf si votre médecin vous l'a prescrit pour un traitement oncologique. Le méthotrexate peut causer des anomalies congénitales, avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître ou provoquer une fausse couche. Il est associé à des malformations du crâne, du visage, du cœur et des vaisseaux sanguins, du cerveau et des membres. Il est donc très important de ne pas administrer le méthotrexate aux femmes enceintes ni aux femmes planifiant de tomber enceintes, sauf si on l'utilise pour un traitement oncologique (traitement du cancer).

En cas de traitement pour des indications non oncologiques, l'existence d'une grossesse doit être exclue chez les femmes en âge de procréer avant de débiter le traitement, p. ex. en réalisant des tests de grossesse.

N'utilisez pas Emthexate si vous essayez de tomber enceinte. Vous devez éviter de tomber enceinte pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins les 6 mois suivant la fin du traitement. Vous devez donc veiller à utiliser une contraception efficace pendant toute cette période.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement ou si vous suspectez une grossesse, consultez votre médecin au plus vite. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, vous devez recevoir des conseils concernant le risque d'effets néfastes sur l'enfant en raison du traitement.

Si vous souhaitez tomber enceinte, vous devez discuter avec votre médecin, qui pourra vous adresser à un spécialiste avant le début planifié du traitement.

Allaitement

N'allaitiez pas pendant le traitement, il y a possibilité de graves effets indésirables pour l'enfant.

Fertilité

Un trouble menstruel et une diminution du nombre de spermatozoïdes peut avoir lieu pendant et pour une courte durée après l'arrêt du traitement.

Fertilité masculine :

Les données disponibles n'indiquent pas l'existence d'un risque plus élevé de malformations ou de fausse couche si le père prend le méthotrexate à une dose inférieure à 30 mg/semaine. Il est néanmoins impossible d'exclure totalement un risque et il n'existe aucune information concernant des doses plus élevées de méthotrexate. Le méthotrexate peut avoir un effet génotoxique. Cela signifie que le médicament peut provoquer des mutations génétiques. Le méthotrexate peut altérer la production de sperme, ce qui est associé à la possibilité d'anomalies congénitales.

Vous devez éviter de concevoir un enfant ou de faire un don de sperme pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins les 3 mois suivant la fin du traitement. Étant donné que le méthotrexate à doses plus élevées, qui est fréquemment utilisé pour le traitement du cancer, peut causer une infertilité et des mutations génétiques, il peut être utile de conseiller aux patients de sexe masculin traités par des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine d'envisager une conservation de sperme avant le début du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains effets indésirables éventuels, tels que les vertiges et la fatigue, peuvent influencer l'aptitude à conduire un véhicule ou utiliser des machines.

Emthexate contient du sodium

EMTHEXATE 2,5 mg/ml solution injectable

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 2 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

EMTHEXATE 25 mg/ml solution injectable

Flacon contenant 2 ml de solution : ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par flacon de 2 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Flacon contenant 20 ml de solution : ce médicament contient 97,8 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 4,89% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Flacon contenant 40 ml de solution : ce médicament contient 195,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 9,78% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

EMTHEXATE 100 mg/ml solution injectable

Ce médicament contient 506 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 25,3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte et est considéré comme un dosage « élevé ». Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin d'Emthexate ou de plus de dose quotidiennement pendant une période prolongée, surtout si vous devez suivre un régime à faible teneur en sel (sodium).

3. Comment administrer Emthexate ?

Posologie et heure d'administration

Avertissement important concernant la dose d'Emthexate (méthotrexate):

Utilisez Emthexate **une fois par semaine seulement** pour le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde. L'utilisation d'une dose excessive de Emthexate (méthotrexate) peut avoir des conséquences fatales. Veuillez lire très attentivement la rubrique 3 de cette notice. Si vous avez des questions, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Votre médecin déterminera votre posologie et votre calendrier de traitement pour Emthexate.

- Dans la majorité des cas, Emthexate est administré une fois par semaine ; la dose prescrite est administrée un jour de la semaine. Dans certains cas, votre médecin peut vous prescrire 3 doses d'Emthexate à 12 h d'intervalle entre chaque dose ; ces doses doivent être administrées une fois pendant la semaine et ne jamais plus que trois doses par semaine.
- Emthexate ne doit jamais être administré chaque jour de la semaine.
- L'administration d'Emthexate chaque jour, ou une dose plus importante que celle prescrite peut amener de sérieuses complications aboutissant souvent à une hospitalisation et provoquant parfois la mort. L'administration de faibles doses d'Emthexate quotidiennement pendant moins d'une semaine peut avoir des conséquences sérieuses y compris mortelles.

Emthexate a été administré dans un grand nombre de cas d'affections néoplasiques. Dans ces indications, il a été utilisé seul ou associé à d'autres antitumoraux ou à des médicaments hormonaux, combinés ou non à des traitements chirurgicaux ou radiothérapeutiques. Le schéma posologique et la dose dépendent très étroitement de la situation clinique.

Lorsqu'on utilise des doses élevées, on administrera également du folinate calcique pour limiter la toxicité du produit sur les lignées cellulaires normales (non cancéreuses).

Voie d'administration

Emthexate peut s'administrer par voie intramusculaire, intraveineuse, intraventriculaire, intra-artérielle ou intrathécale.

On ne peut pas mélanger d'autres substances dans la même solution.

Si vous avez reçu plus d'Emthexate que vous n'auriez dû

Si vous avez été administré trop d'Emthexate, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Antipoison (Tél: 070/245.245).

Les symptômes et signes de surdosage fréquemment décrits incluent une diminution du nombre de cellules sanguines, une inflammation des muqueuses, une ulcération de la bouche, des nausées, des vomissements, une ulcération et des saignements au niveau digestif. Le surdosage peut parfois être fatal, suite à un empoisonnement du sang, une insuffisance de la fonction des reins ou une anémie.

Le folinate calcique est indiqué pour contrecarrer les effets toxiques d'Emthexate. L'administration de folinate de calcium doit se faire le plus rapidement possible.

En outre, en cas de surdosage très important, il est nécessaire d'administrer de grandes quantités de liquide et du bicarbonate de soude pour éviter une atteinte rénale. Il n'est pas indiqué de recourir à l'hémodialyse standard ou à la dialyse péritonéale. Une élimination efficace de l'Emthexate a cependant été rapportée avec un dialyseur à haut flux.

Si vous manquez votre rendez-vous pour l'administration d'Emthexate

Pour que votre traitement fonctionne, il est très important que vous veniez à tous les rendez-vous. Prenez un nouveau rendez-vous dès que possible si vous en avez manqué un.

Si vous arrêtez d'utiliser Emthexate

N'arrêtez pas votre traitement de votre propre initiative. Consultez d'abord votre médecin si vous envisagez d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Si vous développez l'un des effets indésirables suivants, contactez immédiatement votre médecin: expectorations (crachats) ou toux accompagnées de sang (effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes).

Les effets indésirables les plus couramment rencontrés sont des ulcérations des muqueuses de la cavité buccale, une diminution des globules blancs, des nausées et des troubles digestifs. Parmi les autres effets non désirés fréquents, il faut citer des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des vertiges et une moindre résistance aux infections.

Ce médicament peut provoquer dans des cas peu fréquents (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) une réaction allergique grave, potentiellement fatale (anaphylaxie). Si vous observez l'apparition rapide

d'un gonflement de la face et de la gorge avec difficultés respiratoires, un malaise général (choc), **contactez immédiatement un médecin.**

Les réactions cutanées sont également peu fréquentes, mais peuvent devenir très graves comme dans le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell (décollement, destruction de la peau). Si une quelconque réaction cutanée devait se produire, **contactez immédiatement votre médecin.**

Effets indésirables fréquents (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- troubles de la sensibilité du toucher, par exemple fourmillement (paresthésie).

Effets indésirables peu fréquents (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- vomissements, diarrhée, perte d'appétit, inflammation de la bouche (stomatite), inflammation du pancréas. En cas de vomissements, de diarrhée ou de stomatite, avec déshydratation possible, le traitement par Emthexate doit être interrompu jusqu'à récupération complète
- diminution de la formation de nouvelles cellules sanguines, diminution du nombre de globules rouges (anémie) et de plaquettes (thrombocytopenie), prolifération des globules blancs de type lymphocytes (lymphome)
- augmentation des enzymes du foie, observée lors des dosages sanguins
- réaction allergique grave (anaphylactique), réaction d'hypersensibilité non allergique (anaphylactoïde), infections opportunistes (infections souvent graves et parfois fatales, dues à des germes habituellement peu agressifs qui se développent en raison de la forte baisse des défenses immunitaires)
- convulsions, affection de l'encéphale /leuco-encéphalopathies (maladies de la substance blanche du cerveau), maux de tête, paralysie partielle,
- pneumonie interstitielle (inflammation des poumons) parfois avec issue fatale, épanchement pleural
- lésions rénales, insuffisance rénale
- malformations fœtales (anomalies congénitales)
- perte de cheveux (alopécie), inflammation des muqueuses et fièvre, décollement de la couche superficielle de la peau (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).

Effets indésirables rares (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :

- changement d'humeur,
- inflammation de la gencive, inflammation de l'intestin, sang dans les selles, ulcération et hémorragie (saignement) de l'estomac et de l'intestin
- baisse de la tension artérielle (hypotension), obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot sanguin (accident thrombo-embolique) au niveau du cerveau, des poumons, de la rétine ou des jambes
- hépatite aiguë, fibrose et cirrhose chroniques, effet toxique du médicament sur le foie
- infection générale grave de l'organisme (septicémie)
- troubles passagers des fonctions intellectuelles, somnolence, difficulté à mouvoir certaines parties du corps (parésie), troubles de la parole
- inflammation de la gorge (pharyngite), fibrose respiratoire
- difficultés pour uriner
- fausses couches, anomalies des règles (troubles menstruels)
- démangeaisons, rougeurs et éruptions de la peau (urticaire, acné, érythèmes), hématomes (bleus), nodosités au site d'injection, érosion douloureuse des plaques de psoriasis, hypersensibilité à la lumière, modifications de la pigmentation de la peau, dermatite exfoliative (réaction cutanée dans laquelle la peau se détache en lamelles), ulcération et nécrose de la peau
- vision trouble, changements de la vue
- douleur des articulations et des muscles, fractures, ostéoporose
- diabète.

Effets indésirables très rares (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- syndrome de lyse tumorale (seulement avec les formes injectables)

- vomissement de sang
- arrêt de la production des globules rouges par la moelle osseuse (anémie aplasique)
- affections lymphoprolifératives (prolifération excessive des globules blancs)
- accumulation de liquide autour du cœur, inflammation de l'enveloppe du cœur (péricardite) ou des vaisseaux sanguins (vasculite)
- diminution de l'albumine, observée lors des dosages sanguins
- chute de la quantité des anticorps dans le sang (un des éléments de la défense immunitaire)
- inflammation chronique des poumons et des bronches (broncho-pneumopathie obstructive chronique)
- sensations crâniennes inhabituelles
- augmentation de l'urée dans le sang, inflammation de la vessie (cystite), présence de sang dans les urines
- troubles au niveau de la formation des ovules et des spermatozoïdes, infertilité, diminution transitoire de la concentration des spermatozoïdes dans le sperme, écoulements vaginaux, augmentation de volume des seins chez l'homme, perte de la libido, impuissance
- furonculose, dilatation de certains petits vaisseaux de la peau (télangiectasie). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver lors d'une exposition simultanée aux rayons ultraviolets. Des inflammations de la peau survenues suite à une irradiation ou à des coups de soleil peuvent s'exacerber après administration d'Emthexate.
- conjonctivite, perte ou diminution transitoires de la vue
- mort subite.
- sensation d'engourdissement ou de picotements / avoir moins de sensibilité à la stimulation que la normale.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- gonflement des ganglions lymphatiques, diminution majeure de tous les types de globules (pancytopénie), diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), de globules blancs neutrophiles (neutropénie), disparition des globules blancs granuleux (agranulocytose), augmentation des globules blancs éosinophiles (éosinophilie), augmentation du volume des globules rouges (anémie mégalo-bastique)
- insuffisance hépatique
- infections, y compris pneumonies et septicémies mortelles, herpès, maladies parasitaires, réactivation d'une hépatite B, aggravation d'une hépatite C
- syndrome neurologique aigu transitoire (en cas de doses élevées), avec comportements et réflexes anormaux, et possibilité de cécité ; toxicité sur le système nerveux central après injection dans la moelle épinière (injection intrathécale) : inflammation des enveloppes du cerveau (méninges), difficultés motrices voire paralysie, leuco-encéphalopathie chronique avec confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, convulsions et coma. Cette toxicité du système nerveux central peut être progressive et même fatale
- maladie au niveau des poumons, inflammation des alvéoles pulmonaires (alvéolite), gêne à la respiration, douleur dans la poitrine, toux, diminution de la quantité d'oxygène dans le sang
- saignements au niveau des poumons est rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes.
- perforation de l'intestin, péritonite non-infectieuse, inflammation de la langue, nausée
- présence de protéines en quantité notable dans les urines
- réaction médicamenteuse avec éosinophile et symptômes systémiques, inflammation de la peau, pétéchie
- atteinte de l'os de la mâchoire (secondaire à une prolifération excessive des globules blancs)
- ostéonécrose
- mort fœtale
- dysfonction uro-génitale
- fièvre, frisson, malaise, vertiges, fatigue

- rougeur et perte de peau
- gonflement.

Effets indésirables spécifiques au traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Effets indésirables très fréquents (peut toucher plus d'un patient sur 10) :

- nausées, vomissements
- augmentation des enzymes hépatiques (dosages sanguins).

Effets indésirables fréquents entre (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diarrhée, inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite)
- diminution de toutes les cellules sanguines, des globules blancs ou des plaquettes
- maux de tête (céphalées), vertiges
- perte des cheveux (alopécie), éruption cutanée (rash), démangeaison (prurit), atteinte de la peau (dermatite).

Effets indésirables peu fréquents à très rares (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- douleur dans la poitrine
- infections
- perte d'appétit (anorexie)
- ulcères vaginaux
- toux, saignements de nez (épistaxis)
- bourdonnement d'oreilles.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables

- **en Belgique** directement via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be ,
- **et au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Emthexate ?

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Avant ouverture

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière.

Solutions diluées

La stabilité chimique et physique a été démontrée à des concentrations finales de 1 mg/ml (avec les solutions Emthexate 2,5 mg/ml et 25 mg/ml) et à des concentrations finales de 10 mg/ml (avec la solution Emthexate 25 mg/ml uniquement) dans une solution injectable à 0,9% de chlorure de sodium ou à 5% de glucose pendant 72 heures lors d'une conservation à température ambiante et à la lumière du jour dans des poches à perfusion en plastique.

D'un point de vue microbiologique, les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. L'application d'autres durées et conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité

de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Date limite d'utilisation

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Emthexate

- La substance active est le méthotrexate.
- Les autres composants sont:
 - 2,5 mg/ml: chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.
 - 25 mg/ml: chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.
 - 100 mg/ml: hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.(Voir rubrique 2 « Emthexate contient du sodium »).

Aspect d'Emthexate et contenu de l'emballage extérieur

- 1, 10, 12 ou 25 flacons contenant 2 ml de solution (2,5 mg/ml) = 5 mg méthotrexate.
- 1 ou 25 flacons contenant 2 ml de solution (25 mg/ml) = 50 mg méthotrexate.
- 1 ou 10 flacons contenant 20 ml de solution (25 mg/ml) = 500 mg méthotrexate.
- 1 ou 10 flacons contenant 40 ml de solution (25 mg/ml) = 1000 mg méthotrexate.
- 1 ou 10 flacons contenant 50 ml de solution (100 mg/ml) = 5000 mg méthotrexate.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, 2610 Wilrijk

Fabricant

Pharmachemie B.V., Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem, PAYS-BAS

Numéros d'autorisation de mise sur le marché

EMTHEXATE 2,5 mg/ml, 5 mg: BE160237

EMTHEXATE 25 mg/ml, 50 mg: BE133427

EMTHEXATE 25 mg/ml, 500 mg: BE133445

EMTHEXATE 25 mg/ml, 1000 mg: BE133411

EMTHEXATE 100 mg/ml, 5000 mg: BE133402

Mode de délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 03/2023.

Date d'approbation : 03/2023

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

- Emthexate peut s'administrer par voie intramusculaire, intraveineuse (bolus ou perfusion), intraventriculaire, intra-artérielle ou intrathécale.
- Emthexate solution injectable est une solution prête à l'emploi. Cette solution peut toutefois être diluée au moyen d'une solution stérile de 0,9% NaCl ou 5% glucose.
- Pour l'**administration intrathécale**, la solution doit être diluée au moyen d'une solution saline physiologique (0,9% NaCl) sans agents conservateurs de manière à obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Des doses élevées (plus de 100 mg) peuvent être perfusées sur de plus longues périodes (minimum 30 minutes à 6 heures). Il ne faut cependant pas dépasser les 24 heures.

Les solutions préparées restent stables pendant 1 semaine à température ambiante. En cas de dépôt dans la solution, celle-ci ne peut pas être utilisée.

Les solutions préparées avec des solvants qui renferment des conservateurs ne peuvent être utilisées pour l'administration intrathécale ni pour un traitement à forte dose.

Les solutions injectables de méthotrexate reconstituées ou diluées avec une solution contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation ne sont pas recommandées chez les nouveau-nés et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans. L'alcool benzylique a été décrit comme étant associé à des événements indésirables graves, y compris le « Gasping Syndrome » fatal chez des patients pédiatriques.

Des cas de toxicité fatale liés à des erreurs de dosages lors d'administrations intraveineuse ou intrathécale ont été rapportés. Une attention particulière doit être apportée aux calculs des doses.

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