

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EMTHEXATE 2,5 mg/ml solution injectable

Flacon contenant 2 ml de solution à 5 mg de méthotrexate.

EMTHEXATE 25 mg/ml solution injectable

Flacon contenant 2 ml de solution à 50 mg de méthotrexate.

Flacon contenant 20 ml de solution à 500 mg de méthotrexate.

Flacon contenant 40 ml de solution à 1000 mg de méthotrexate.

EMTHEXATE 100 mg/ml solution injectable

Flacon contenant 50 ml de solution à 5000 mg de méthotrexate.

Excipient à effet notoire : sodium

La solution injectable de 500 mg/20 ml, la solution injectable de 1000 mg/40 ml et la solution injectable de 5000 mg/50 ml contiennent respectivement 97,8 mg, 195,6 mg et 506 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Affections néoplasiques

On utilise l'EMTHEXATE dans le traitement du choriocarcinome et d'autres tumeurs trophoblastiques.

Dans la leucémie lymphoblastique aiguë, l'administration d'EMTHEXATE est indiquée pour la prophylaxie de la méningite leucémique et comme traitement d'entretien en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques.

EMTHEXATE intraveineux est également utilisé dans le traitement de la méningite leucémique.

EMTHEXATE peut être utilisé seul ou associé à d'autres médicaments anticancéreux dans le traitement du cancer du sein, des carcinomes de la tête et du cou, du cancer vésical et du mycosis fongoïde (lymphome cutané à cellules T).

Associé à d'autres substances chimiothérapeutiques, EMTHEXATE est également utilisé dans le traitement des stades avancés des lymphomes non hodgkiniens.

Associées à d'autres chimiothérapies, des doses élevées d'EMTHEXATE, suivies d'un traitement de sauvetage par le folinate calcique, sont efficaces pour prolonger la survie des patients atteints d'ostéosarcome non métastasant, après exérèse chirurgicale ou amputation de la tumeur primitive.

Des doses élevées d'EMTHEXATE associées à un traitement de sauvetage par folinate calcique sont également utilisées pour traiter d'autres affections néoplasiques, notamment la leucémie et les carcinomes de la tête et du cou.

Psoriasis

EMTHEXATE est destiné au contrôle des symptômes du psoriasis grave, réfractaire, invalidant, où un traitement conventionnel échoue, mais uniquement si le diagnostic a été confirmé par une biopsie et/ou une consultation dermatologique. Il est important de rechercher si la poussée de psoriasis n'est pas due à une maladie non diagnostiquée qui porte atteinte à la réponse immunitaire.

Polyarthrite rhumatoïde.

EMTHEXATE est destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde classique ou manifeste, grave et évolutive, chez des adultes qui répondent insuffisamment à un traitement de première ligne par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou par des antirhumatismaux spécifiques, ou qui ne supportent pas ces types de traitements.

L'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou les corticostéroïdes à faible dose peuvent continuer à être administrés, bien que le risque d'augmentation de la toxicité lors d'une utilisation simultanée n'ait pas encore été étudié de manière approfondie. On peut diminuer progressivement l'administration de corticostéroïdes chez les patients qui réagissent favorablement à l'EMTHEXATE. L'association d'EMTHEXATE à des sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine ou à des produits cytotoxiques n'a pas été étudiée, mais elle peut augmenter l'incidence des effets indésirables. Le repos et la physiothérapie qui s'imposent doivent se poursuivre.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Avertissement important concernant l'administration d'Emthexate (méthotrexate)

Dans le traitement de psoriasis et polyarthrite rhumatoïde, Emthexate (méthotrexate) **doit être utilisé une fois par semaine seulement**. Des erreurs de posologie lors de l'utilisation de Emthexate (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 prescripteur doit préciser le jour de la prise sur l'ordonnance.

La dose est déterminée en fonction de la surface corporelle ou du poids du patient, sauf en cas d'administration intrathécale ou intraventriculaire, où on ne peut administrer plus de 15 mg par injection.

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.

Lorsqu'on administre une faible dose d'EMTHEXATE, il convient d'accorder la préférence à une administration orale sous forme de comprimés. D'autres préparations sont commercialisées pour la voie d'administration orale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique, et elle doit être adaptée en fonction de la tolérance hématologique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

EMTHEXATE doit être administré avec précaution aux patients présentant une insuffisance rénale car il est excrété dans une large mesure par les reins (voir rubriques 4.3 et 4.4); il est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Si, pour des raisons thérapeutiques, on doit malgré tout administrer EMTHEXATE à de tels patients, il convient de surveiller les taux sériques de méthotrexate et le traitement de sauvetage par le folinate calcique doit être adapté en fonction de ces taux sériques. Pour calculer la quantité de folinate calcique à administrer, on se référera au Résumé des Caractéristiques (RCP) des médicaments contenant du folinate calcique.

Les tableaux ci-dessous indiquent les doses de départ recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale; le dosage peut nécessiter un ajustement supplémentaire en raison de la grande variabilité intersujet pK.

Tableau 1 a. Ajustements de dose pour les doses de méthotrexate $<100 \text{ mg/m}^2$ chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	% de dose à administrer
>60	100
30-59	50
<30	Méthotrexate ne peut être administré

Tableau 1 b. Ajustements de dose pour les doses de méthotrexate $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	% de dose à administrer
>80	100
= ~80	75
= ~60	63
<60	Méthotrexate ne peut être administré

Personnes âgées

En raison du fait que, chez ces personnes, les fonctions rénale et hépatique sont réduites, et également du fait que les réserves en folates sont diminuées, il convient de leur administrer des doses relativement faibles et de les surveiller de près pour dépister les signes précoces de toxicité (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez les patients pédiatriques. Le traitement doit respecter les protocoles thérapeutiques actuellement publiés pour les enfants (voir rubrique 4.4).

Affections néoplasiques

Tumeurs trophoblastiques

EMTHEXATE est administré par voie IM à la dose journalière de 15 à 30 mg pendant 5 jours. Habituellement, ce schéma est répété 3 à 5 fois, en fonction des besoins, avec des périodes de

repos d'une ou de plusieurs semaines entre les cycles, jusqu'à disparition des symptômes toxiques.

L'efficacité du traitement s'évalue habituellement en mesurant quantitativement le taux sanguin de la sous-unité bêta de l'HCG. Après le troisième ou le quatrième cycle de traitement, ce taux devrait normalement revenir à des valeurs normales, et être suivi d'une rémission complète des lésions mesurables en 4 à 6 semaines. Il est généralement recommandé d'administrer encore un à deux cycles d'EMTHEXATE après la normalisation de la sous-unité bêta de l'HCG lors de trois dosages successifs pratiqués à deux semaines d'intervalle.

Chaque cycle de traitement par EMTHEXATE doit être précédé d'un examen clinique approfondi.

On peut également avoir recours à un traitement cyclique associant EMTHEXATE à d'autres antitumoraux.

Compte tenu du fait qu'une môle hydatiforme peut précéder un choriocarcinome, une chimiothérapie prophylactique est conseillée. Le chorioadenoma destruens est considéré comme une forme invasive de môle hydatiforme. Dans cette affection, EMTHEXATE est administré aux mêmes doses que dans le choriocarcinome.

Leucémie

Chez l'enfant et le sujet jeune, la leucémie lymphoblastique aiguë répond particulièrement bien à la chimiothérapie. Chez les adultes jeunes et les sujets plus âgés, on obtient plus difficilement une rémission clinique et il se produit plus souvent une récurrence précoce. Au début, on utilisait EMTHEXATE seul ou associé à des corticostéroïdes pour induire une rémission en cas de leucémie lymphoblastique aiguë. Un traitement plus récent par corticostéroïdes associés à d'autres médicaments antileucémiques ou combinés de manière cyclique à EMTHEXATE, semble induire une rémission rapide et efficace.

Lorsqu'on l'utilise pour une induction, une dose journalière de 3,3 mg/m² d'EMTHEXATE associée à 60 mg/m² de prednisone permet d'obtenir une rémission chez 50 % des patients traités, habituellement en l'espace de 4 à 6 semaines. Associé à d'autres médicaments, EMTHEXATE constitue le traitement de choix pour assurer le maintien de la rémission.

Lorsque l'on a obtenu une rémission et que l'on a amélioré l'état clinique général par un traitement de soutien, on instaure le traitement d'entretien : EMTHEXATE à raison de 30 mg/m²/semaine, répartis en deux administrations I.M. On peut également utiliser des doses de 2,5 mg/kg IV tous les 14 jours. Si et lorsqu'il se produit une récurrence, on peut à nouveau obtenir une rémission en répétant le traitement initial. On utilise toute une série de schémas chimiothérapeutiques associatifs aussi bien pour l'induction que pour le traitement d'entretien de la leucémie lymphoblastique aiguë.

Le médecin doit être au courant des nouveaux développements en matière de traitement de la leucémie.

Leucémie méningée.

Adultes

Pour la prévention de la leucémie méningée, EMTHEXATE doit être administré par voie intrathécale. Diluer le méthotrexate sans conservateur jusqu'à obtenir une concentration de 1 mg/ml en utilisant un liquide stérile sans conservateur approprié, tel que du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

Les recommandations suivantes sont fournies pour l'administration intrathécale et peuvent être modifiées en fonction des protocoles de traitement spécifiques en tenant compte des besoins de chaque patient.

Retirer un volume de liquide céphalo-rachidien équivalent au volume de méthotrexate à administrer. Le volume du liquide céphalo-rachidien (LCR) dépend de l'âge et non de la surface corporelle. A la naissance, le LCR représente 40 % du volume à l'âge adulte, et le volume final est atteint après plusieurs années.

La dose unique maximale recommandée est de 15 mg.

Administrer 10 à 15 mg par voie intrathécale deux fois par semaine jusqu'à ce que le liquide céphalo-rachidien soit clair, puis une seule dose par semaine pendant 2 à 6 semaines, et enfin une seule dose par mois.

Ou administrer une dose de 10 mg/m² (sans dépasser la dose maximale absolue de 15 mg) à intervalles de 2 à 5 jours jusqu'à ce que la numération cellulaire du liquide céphalo-rachidien soit normale. Une ou plusieurs doses supplémentaires peuvent également être administrées chaque semaine pendant 2 semaines, puis chaque mois.

La dose standard de méthotrexate est de 12,5 mg.

Population pédiatrique

L'administration intrathécale d'EMTHEXATE à la dose de 12 mg/m² (max. 15 mg), se traduit chez l'enfant par une faible concentration dans le LCR et par une activité réduite; chez l'adulte, ce mode d'administration donne lieu à une concentration élevée et à de la neurotoxicité.

Le schéma posologique suivant est basé sur l'âge au lieu de la surface corporelle car le volume adulte de LCR est atteint des années avant la surface corporelle adulte. Une dose constante doit être administrée aux enfants selon le schéma suivant :

<i>Age (années)</i>	<i>Dose (mg)</i>
<1	6
1	8
2	10
3 ou plus	12

Dans une étude réalisée chez des patients de moins de 40 ans, ce schéma a donné des taux plus consistants de méthotrexate dans le LCR et moins de neurotoxicité. Une autre étude, réalisée chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, a comparé ce schéma à une dose de 12 mg/m² (max. 15 mg); on a observé une diminution significative de la vitesse de récurrence dans le groupe où la dose était basée sur l'âge.

Comme le volume du LCR et le turn-over peuvent diminuer avec l'âge, une diminution de la dose est indiquée chez les sujets âgés.

Pour le traitement de la leucémie méningée, EMTHEXATE peut être administré par voie intrathécale à intervalles de 2 à 5 jours. Cependant, l'administration à intervalles de moins d'une semaine peut se traduire par une augmentation de la toxicité subaiguë. EMTHEXATE est administré jusqu'à ce que la numération des cellules soit à nouveau normale dans le LCR. A ce moment, il est conseillé d'administrer une dose supplémentaire.

Pour la prophylaxie de la leucémie méningée, la posologie est la même que pour le traitement, hormis les intervalles entre les traitements, pour lesquels le médecin doit consulter la littérature médicale.

Il peut se produire des effets indésirables inattendus lors de chaque injection intrathécale; habituellement, ces effets indésirables sont de nature neurologique. Les doses élevées peuvent provoquer des convulsions.

EMTHEXATE administré par voie intrathécale passe dans la circulation systémique et peut donner lieu à une toxicité systémique. C'est la raison pour laquelle le traitement systémique par méthotrexate doit être adapté, diminué ou interrompu.

Une atteinte leucémique focale du système nerveux central peut s'avérer insensible à une chimiothérapie intrathécale; il est préférable de la traiter par radiothérapie.

Lymphomes

Le méthotrexate permet d'obtenir une rémission prolongée dans certains cas de lymphome de Burkitt de stade I - II. La dose recommandée est de 10 à 25 mg/jour par voie orale pendant 4 à 8 jours. Pour le stade III, EMTHEXATE est habituellement associé à d'autres antitumoraux. Le traitement de tous les stades consiste habituellement à administrer plusieurs cycles d'EMTHEXATE, alternant avec des périodes de repos de 7 à 10 jours. Les lymphosarcomes de stade III répondent à un traitement combiné comportant EMTHEXATE à des doses de 0,625 à 2,5 mg/kg/jour. D'autres préparations sont commercialisées pour la voie d'administration orale.

Mycosis fungoïde (lymphome cutané à cellules T)

La dose est habituellement de 2,5 à 10 mg/jour, par voie orale, pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. La dose doit être adaptée en fonction de la réponse du patient et du monitoring hématologique. D'autres préparations sont commercialisées pour la voie d'administration orale.

EMTHEXATE est administré par voie I.M. à des doses de 50 mg, une fois par semaine, ou 25 mg 2 fois par semaine.

Carcinome mammaire

EMTHEXATE a été administré par voie intraveineuse, à la dose de 10 à 60 mg/m² toutes les 3-4 semaines, en association à d'autres antitumoraux, dans le traitement du carcinome mammaire avancé. Les mêmes médicaments, administrés de manière cyclique à des doses comparables, sont utilisés comme thérapie complémentaire lors de traitements chirurgicaux et radiothérapeutiques des tumeurs localisées à mauvais pronostic (chimiothérapie adjuvante).

Carcinome broncho-pulmonaire

EMTHEXATE a été repris dans les associations thérapeutiques que l'on administre de manière cyclique en cas de tumeurs bronchiques étendues. Dans ces associations, la dose d'EMTHEXATE est comprise entre 20 et 100 mg/m².

On a également proposé d'utiliser des doses élevées, suivies de l'administration de folinate calcique.

Carcinomes de la tête et du cou

L'administration de doses élevées (240-1080 mg/m²) en perfusion intraveineuse, suivie de folinate calcique, a été proposée comme traitement préopératoire et comme traitement des formes avancées. Certaines tumeurs de la tête et du cou répondent favorablement à une administration intra-artérielle d'EMTHEXATE.

Carcinome vésical.

On a obtenu des résultats favorables avec EMTHEXATE, associé ou non, dans le traitement des tumeurs vésicales invasives localisées, ainsi que dans les formes généralisées. L'administration de 100 mg toutes les 1 à 2 semaines a permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Ostéosarcome

Dans le traitement de l'ostéosarcome, on administre l'EMTHEXATE, en combinaison avec d'autres cyostatiques, à fortes doses (8 g/m² à 12 g/m²), suivi par une thérapie à l'acide folinique (voir "Traitement à doses élevées"). L'administration de hautes doses de méthotrexate en

combinaison avec la thérapie à l'acide folinique dans le traitement de l'ostéosarcome est exclusivement réservée à des oncologues expérimentés dans ce domaine.

Traitement à doses élevées.

Comme cela est mentionné à la rubrique 4.4, la littérature récente doit être consultée pour plus de détails. Les schémas posologiques varient très fort d'une étude à l'autre; la nature et la gravité de la maladie et l'expérience antérieure du médecin sont quelques-uns des facteurs qui déterminent le choix de la dose et la durée du traitement. Il convient de souligner que les doses élevées ne doivent être utilisées que par des spécialistes et dans des hôpitaux disposant de l'infrastructure requise.

DIRECTIVES POUR UN TRAITEMENT PAR EMTHEXATE AVEC SAUVETAGE PAR FOLINATE CALCIQUE

- 1.) L'administration de méthotrexate doit être retardée jusqu'à ce que le patient ait récupéré de :
 - une numération leucocytaire inférieure à 1500/ μ l;
 - une numération de neutrophiles inférieure à 200/ μ l;
 - un nombre de plaquettes inférieur à 75.000/ μ l;
 - un taux sérique de bilirubine supérieur à 1,2 mg/dl;
 - un taux de SGPT supérieur à 450 U;
 - la présence d'une inflammation des muqueuses, jusqu'à ce que la guérison soit évidente;
 - un épanchement pleural qui doit être drainé avant la perfusion.
- 2.) Il faut démontrer l'existence d'une fonction rénale suffisante.
 - a. La créatinine sérique doit être normale et la clairance de la créatinine doit être supérieure à 60 ml/min., avant l'instauration du traitement.
 - b. La créatinine sérique doit être dosée avant chaque cycle de traitement. S'il y a une augmentation de 50 % par rapport à la valeur précédente, il convient de mesurer la clairance de la créatinine et celle-ci doit être supérieure à 60 ml/min. (même si la créatinine sérique est toujours comprise dans les limites normales).
- 3.) Les patients doivent être suffisamment hydratés et doivent être traités par du bicarbonate de soude pour alcaliniser les urines.
 - a. 1.000 ml/m² de liquide intraveineux répartis sur 6 heures avant le début de la perfusion d'EMTHEXATE. Maintenir une hydratation à raison de 125 ml/m²/h (3 l/m²/jour) pendant la perfusion d'EMTHEXATE, puis encore deux jours après la fin de la perfusion.
 - b. Alcaliniser les urines pour obtenir un pH de 7,0 ou plus pendant la perfusion d'EMTHEXATE et le traitement par le folinate calcique. Ceci peut se faire en administrant du bicarbonate de sodium par voie orale (1g toutes les 4 - 6 heures) ou au moyen d'une perfusion séparée de bicarbonate de sodium.
- 4.) Répéter le dosage de la créatinine sérique et du méthotrexate sérique 24 heures après le début du traitement par EMTHEXATE, et au moins une fois par jour jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit tombé à moins de 5×10^{-8} mol/l (0,05 μ M).
- 5.) Les directives pour le dosage du folinate calcique sont reprises dans le RCP correspondant. Le traitement par le folinate calcique doit être instauré dans les 24 heures qui suivent la perfusion d'EMTHEXATE pour préserver les cellules normales des effets toxiques.

Les patients présentant une élimination ralentie précoce du méthotrexate courent beaucoup de risques de développer une insuffisance rénale oligurique non réversible. Outre une adaptation du traitement par le folinate calcique, ces patients requièrent une hydratation permanente et une alcalinisation des urines, ainsi qu'un monitoring du bilan hydro-électrolytique, jusqu'à ce que le taux

sérique du méthotrexate soit descendu en dessous de 0,05 µM et que l'insuffisance rénale ait disparue.

- 6.) Certains patients peuvent présenter une élimination anormale du méthotrexate ou une modification de leur fonction rénale après l'administration d'EMTHEXATE. Ces modifications peuvent être importantes, mais moins graves que dans le tableau ci-dessus. Ces anomalies peuvent ou non s'accompagner d'une toxicité clinique importante. Lorsque c'est le cas, le traitement de sauvegarde par le folinate calcique doit être prolongé de 24 heures (au total, 14 doses en 84 heures) lors des cycles de traitement suivants. Lorsqu'on observe des anomalies des tests biologiques ou une toxicité clinique, il est possible que le patient prenne d'autres médicaments qui interfèrent avec le méthotrexate (par exemple des médicaments qui interfèrent avec la liaison du méthotrexate à l'albumine sérique ou avec son élimination).

MISE EN GARDE : ne pas administrer le folinate calcique par voie intrathécale.

Psoriasis

Ce médicament ne peut être administré qu'une fois par semaine.

Le patient doit être informé des risques possibles du traitement et doit rester en permanence sous la surveillance du médecin (voir information pour le patient à la rubrique "Précautions").

La détermination des fonctions hématologique, hépatique, rénale et pulmonaire doit se faire en évaluant les antécédents médicaux du patient, en pratiquant un examen médical et des tests de laboratoire avant d'instaurer le traitement par méthotrexate, mais également de manière régulière pendant le traitement et avant de répéter l'administration. Les mesures nécessaires doivent être prises pour éviter une grossesse pendant le traitement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Tous les schémas doivent être adaptés en permanence au patient individuel. Une dose-test initiale peut être administrée pour détecter une éventuelle hypersensibilité aux effets indésirables (voir rubrique 4.8).

Habituellement, la myélosuppression est maximale après 7 à 10 jours. Une numération sanguine complète doit être pratiquée 7 à 10 jours plus tard.

Schéma posologique initial recommandé:

1. Posologie unique hebdomadaire :
Per os, IM ou IV
10 à 25 mg/semaine jusqu'à l'obtention d'une réponse adéquate.
2. Dose répartie :
Per os
Une fois par semaine, 3 doses de 2,5 mg toutes les 12 heures.

D'autres préparations sont commercialisées pour la voie d'administration orale.

La dose peut être adaptée progressivement pour obtenir une réponse clinique optimale; habituellement, on ne dépassera pas 25 mg par semaine. Lorsque l'on a obtenu la réponse clinique optimale, le schéma posologique doit être réduit pour arriver à la quantité d'EMTHEXATE la plus faible possible et également à la fréquence d'administration la plus faible possible (période de repos la plus longue possible). L'utilisation d'EMTHEXATE peut permettre de reprendre le traitement topique habituel, une mesure qui doit être encouragée.

Polyarthrite rhumatoïde.

Ce médicament ne peut être administré qu'une fois par semaine.

Le patient doit être clairement informé de tous les risques et doit rester en permanence sous la surveillance du médecin.

Les fonctions hématologique, hépatique, rénale et pulmonaire doivent être évaluées avant l'instauration du traitement et être réévaluées régulièrement en cours de traitement. Il convient d'éviter toute grossesse.

Le schéma doit être adapté en permanence aux besoins du patient. On peut administrer une dose-test initiale avant le schéma posologique habituel, afin de détecter une hypersensibilité vis-à-vis de certains effets indésirables. Une numération sanguine complète doit être pratiquée 7 à 10 jours plus tard.

Schéma posologique initial recommandé :

1. Une dose unique de 7,5 mg par semaine par voie orale.
2. Une fois par semaine, une cure de 3 fois 2,5 mg toutes les 12 heures.

D'autres préparations sont commercialisées pour la voie d'administration orale.

L'effet thérapeutique débute habituellement après 3 à 6 semaines et le patient peut continuer à présenter une amélioration pendant 12 semaines ou plus.

La dose peut être portée à 15 mg par semaine après 6 semaines chez des patients qui ne répondent pas. En cas de besoin, la dose peut encore être augmentée pour obtenir un effet optimal. Habituellement, la dose ne dépasse pas 20 mg par semaine.

Lorsque l'on a obtenu une réponse suffisante, on peut réduire la dose et la ramener à la quantité la plus faible possible, avec la fréquence d'administration la plus faible possible. Dans de rares cas, une dose de 2,5 mg par semaine suffit.

On ne connaît pas la durée de traitement optimale. Des données limitées montrent que l'amélioration initiale se maintient pendant au moins 2 ans lorsque l'on poursuit le traitement. Lorsque l'on cesse d'administrer l'EMTHEXATE, la polyarthrite rhumatoïde présente une aggravation après 3 à 6 semaines.

Mode d'administration

Solution injectable et solution à diluer injectable, pour administration par voie intramusculaire, intraveineuse (en bolus ou perfusion), intraventriculaire, intra-artérielle ou intrathécale.

Précautions à prendre avant l'administration du médicament

Lorsqu'on l'administre en perfusion, l'EMTHEXATE ne peut être dissous que dans une solution saline physiologique (NaCl 0,9%). Des doses élevées (plus de 100 mg) peuvent être perfusées sur une période prolongée. Cependant, la durée de la perfusion ne peut dépasser 24 heures. 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 (voir rubrique 6.6). Lors de l'administration à des nourrissons et enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, il ne faut pas utiliser de diluant contenant de l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4). Pour les instructions concernant la reconstitution, dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) pour les doses de méthotrexate $<100 \text{ mg/m}^2$, et insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min) pour les doses de méthotrexate $> 100 \text{ mg/m}^2$ (voir rubrique 4.2) ;

- Les formulations d'EMTHEXATE ne peuvent être diluées avec des solutions pour dilution contenant des conservateurs lors d'administration de fortes doses de méthotrexate ou par voie intrathécale (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Chez les patients psoriasiques ou atteints de polyarthrite rhumatoïde :

- Grossesse (voir rubrique 4.6) ;
- Alcoolisme, maladies hépatiques consécutives à l'abus d'alcool ou autres affections hépatiques chroniques ;
- Dyscrasies sanguines préexistantes, telles que hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombocytopénie, anémie grave ;
- Signes manifestes ou preuve de laboratoire des syndromes de déficience immunitaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

EMTHEXATE ne peut être prescrit que par les médecins bien informés des divers caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action. *EMTHEXATE* à hautes doses ne peut être utilisé que par les médecins ayant l'expérience de la chimiothérapie.

Compte tenu de la toxicité du méthotrexate (réactions potentiellement fatales), les indications, la posologie et le mode d'administration doivent être rigoureusement suivies. Toute toxicité sévère après administration de méthotrexate, doit conduire à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament lors des cures suivantes.

En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, le patient doit être informé par le médecin des risques qu'il court et des mesures de sécurité. Il doit rester en permanence sous la surveillance du médecin et des tests sanguins seront effectués régulièrement pour évaluer la toxicité.

En ce qui concerne le traitement de maladies néoplasiques, le méthotrexate ne peut être utilisé que si le pronostic vital est menacé, en raison de la possibilité d'effets indésirables graves occasionnellement fatals.

En ce qui concerne le traitement du psoriasis, *EMTHEXATE* doit être réservé aux patients présentant une affection grave, réfractaire, invalidante, qui a insuffisamment répondu aux traitements conventionnels, et à condition que le diagnostic ait été confirmé par un examen dermatologique et/ou une biopsie.

En ce qui concerne le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, *EMTHEXATE* doit être réservé aux patients présentant une affection classique ou manifeste, grave et évolutive, qui ont insuffisamment répondu aux traitements conventionnels ou qui ne supportent pas ces traitements.

Des cas de toxicité fatale ont été rapportés lors d'administration de doses erronées par voies intraveineuse et intrathécale. Une attention spéciale doit être apportée au calcul de la dose à administrer.

L'utilisation des schémas thérapeutiques avec *EMTHEXATE* à hautes doses, tels que recommandés dans le traitement de l'ostéosarcome, demande la plus grande prudence (voir « Directives pour un traitement par *EMTHEXATE* avec sauvetage par folinate calcique » sous la rubrique 4.2).

EMTHEXATE a été administré à des doses très élevées, suivies d'un traitement de sauvegarde par le folinate calcique, dans le traitement associatif de certaines autres maladies néoplasiques. Cette méthode est toujours au stade expérimental et elle est dangereuse. Son utilisation n'est pas autorisée en dehors des centres disposant de l'expérience et des moyens nécessaires. Les avantages thérapeutiques sont encore sous-évaluation et il convient de consulter la littérature récente publiée à ce sujet.

Fertilité

On a rapporté que le méthotrexate induit une altération de la fertilité, une oligospermie, une dysfonction menstruelle et une aménorrhée chez l'être humain pendant le traitement et pendant une courte période suivant l'arrêt du traitement, ce qui altère la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant la durée de son administration – ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement.

Tératogénicité – risque pour la reproduction :

Le méthotrexate est toxique pour l'embryon et induit des fausses couches et des malformations fœtales chez l'être humain. Les patientes en âge de procréer doivent donc être averties concernant les effets potentiels sur la reproduction et le risque de fausse couche et de malformations congénitales (voir rubrique 4.6). En cas de traitement pour des indications non oncologiques, l'absence de grossesse doit être confirmée avant l'utilisation d'Emthexate. Les femmes sexuellement matures doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins les six mois suivant le traitement. Pour les conseils en matière de contraception destinés aux hommes, voir rubrique 4.6.

Des lymphomes malins peuvent survenir chez des patients qui reçoivent des doses réduites d'EMTHEXATE. Ces lymphomes peuvent régresser après l'arrêt du méthotrexate, ils ne nécessitent donc pas toujours un traitement cytotoxique. Arrêter d'abord le traitement par EMTHEXATE et, si le lymphome ne régresse pas, instaurer un traitement approprié.

L'administration concomitante d'EMTHEXATE et de radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

Le méthotrexate diffuse lentement à partir des troisièmes compartiments liquides (épanchement pleural ou ascite). Ceci se traduit par un allongement de la demi-vie terminale et par une toxicité inattendue. Chez les patients présentant une accumulation importante au niveau d'un troisième compartiment liquide, il est conseillé d'éliminer le liquide avant le traitement et de surveiller les taux plasmatiques de méthotrexate.

Toxicité par classes d'organes :

Toxicité hématologique :

EMTHEXATE peut freiner l'hématopoïèse et entraîner une anémie, une anémie aplasique, une pancytopénie, une leucopénie, une neutropénie et/ou une thrombocytopénie, et des hémorragies. Chez les patients atteints d'insuffisance hématopoïétique préexistante, le médicament doit être utilisé avec précaution, ou ne pas être utilisé. Les patients présentant de la fièvre et une granulocytopénie grave doivent être immédiatement évalués et requièrent habituellement l'administration parentérale d'antibiotiques à large spectre.

En cas de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, EMTHEXATE doit être immédiatement interrompu s'il se produit une diminution significative de la numération sanguine.

Dans le traitement des maladies néoplasiques, l'administration d'EMTHEXATE ne peut être poursuivie que si les bénéfices potentiels l'emportent sur le risque d'une myélosuppression grave.

Réactions dermatologiques :

Des réactions dermatologiques graves, parfois fatales, y compris une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), un syndrome de Stevens-Johnson, une dermatite exfoliative, une nécrose cutanée et un érythème polymorphe, ont été rapportées chez des enfants et des adultes quelques jours après administration intramusculaire, intraveineuse ou intrathécale de méthotrexate. Ces réactions ont été observées après administration unique ou multiple de méthotrexate, en faibles, moyennes ou fortes doses chez des patients souffrant de maladies néoplasiques ou non néoplasiques. On a rapporté un rétablissement après interruption du traitement.

Photosensibilité :

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

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

Neurotoxicité :

Il a été fait rapport de leuco-encéphalopathies après administration intraveineuse de méthotrexate chez des patients ayant subi une irradiation crânio-spinale. Une toxicité neurologique sévère, se manifestant souvent par des crises focales ou généralisées, a été rapportée avec une augmentation inattendue de la fréquence chez les enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë traités par des doses moyennes de méthotrexate en I.V. (1 g/m²). Les patients symptomatiques présentaient fréquemment une leuco-encéphalopathie et/ou des calcifications micro-angiopathiques dans les études d'imagerie diagnostique. On a également fait état d'une leuco-encéphalopathie chronique chez des patients atteints d'ostéosarcome qui avaient reçu plusieurs doses élevées de méthotrexate suivies d'un traitement de sauvetage par folinate calcique, même sans irradiation crânio-spinale. L'arrêt du méthotrexate ne permet pas toujours d'obtenir une récupération complète.

On a observé un syndrome neurologique aigu transitoire chez des patients traités par des doses élevées de méthotrexate. Les symptômes de ce syndrome neurologique peuvent consister en comportements anormaux, en manifestations sensori-motrices focales, y compris une cécité transitoire, et en réflexes anormaux. La cause exacte de ces phénomènes n'est pas connue.

Après administration intrathécale de méthotrexate, les effets indésirables toxiques qui peuvent se produire au niveau du système nerveux central, peuvent être classés comme suit :

- arachnoïdite chimique aiguë avec symptômes tels que céphalées, douleurs rachidiennes, raideur de la nuque et fièvre ;
- myélopathie subaiguë caractérisée notamment par une paraparésie/paraplégie, avec atteinte d'une ou de plusieurs racines nerveuses spinales ;
- leuco-encéphalopathie chronique avec confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, convulsions et coma.

Cette toxicité du système nerveux central peut être progressive et même fatale.

Il existe des arguments suggérant que l'usage combiné d'irradiation crânienne et de méthotrexate par voie intrathécale augmente l'incidence de leuco-encéphalopathie. Les signes de neurotoxicité (irritation méningée, parésie transitoire ou permanente, encéphalopathie) doivent être contrôlés suivant une administration intrathécale d'EMTHEXATE.

Une administration intrathécale ou intraveineuse de méthotrexate peut également résulter en une encéphalite aiguë et une encéphalopathie aiguë avec une issue fatale.

Il a été fait rapport de patients avec un lymphome du SNC périventriculaire qui ont développé une hernie cérébrale suite à une administration intrathécale de méthotrexate.

Syndrome de lyse tumorale :

Tout comme d'autres produits cytotoxiques, le méthotrexate peut induire un syndrome de lyse tumorale chez les patients avec des tumeurs à croissance rapide. Des mesures de soutien et pharmacologiques appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication. Celle-ci peut provoquer une hyperuricémie et donc une néphropathie qui peut être prévenue par l'administration d'allopurinol.

Infections, conditions immunologiques et immunisations :

EMTHEXATE doit être administré avec la plus extrême prudence en cas d'infection active; il est habituellement contre-indiqué chez les patients présentant des signes manifestes ou de laboratoire de syndromes d'immunodéficience.

Une pneumonie (menant dans certains cas à une insuffisance respiratoire) peut survenir. Des infections opportunistes potentiellement fatales, en particulier une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, peuvent survenir lors d'un traitement au méthotrexate. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être envisagée.

Les vaccins viraux et/ou de bactériens vivants ne doivent pas être administrés aux patients sous traitement immunosuppresseur. Une période d'au moins trois mois doit être respectée entre l'arrêt du traitement et la vaccination par des vaccins vivants. Il est recommandé d'utiliser un vaccin inactivé s'il en existe un (voir rubrique 4.5).

Des infections disséminées après l'utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportées.

Les vaccinations peuvent être moins immunogènes lorsqu'elles sont administrées pendant un traitement sous méthotrexate.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

Toxicité hépatique :

EMTHEXATE peut induire une hépatite aiguë ainsi qu'une augmentation des enzymes hépatiques. Ces augmentations sont habituellement passagères et asymptomatiques et ne semblent pas constituer des signes précurseurs d'une maladie hépatique subséquente.

EMTHEXATE peut également entraîner une toxicité hépatique chronique (fibrose et cirrhose), potentiellement mortelle. La toxicité chronique se produit habituellement après utilisation prolongée (habituellement 2 ans ou plus) et après administration d'une dose cumulative totale d'au moins 1,5 g. Après une administration prolongée, les biopsies hépatiques présentent souvent des modifications histologiques, et l'on a fait état de fibrose et de cirrhose. Ces dernières anomalies peuvent ne pas être précédées de symptômes ni de tests hépatiques anormaux.

Dans les études portant sur des patients psoriasiques, l'hépatotoxicité a semblé être fonction de la dose cumulative totale. L'effet est renforcé par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et par un âge avancé.

Des anomalies passagères des tests hépatiques ont souvent été observées après administration d'EMTHEXATE et elles n'entraînent habituellement pas de modification du traitement. Des anomalies persistantes des tests hépatiques immédiatement avant l'administration du produit et/ou une diminution de l'albumine sérique peuvent être des signes d'une toxicité hépatique grave ; elles requièrent un examen.

On n'a pas déterminé de degré de corrélation précis. La progression et la réversibilité des lésions ne sont pas connues.

La prudence est de rigueur en présence d'une lésion hépatique ou d'une diminution de la fonction hépatique.

Le méthotrexate a causé la réactivation d'hépatites B ou l'aggravation d'hépatites C pouvant provoquer la mort. Certains cas de réactivation d'une hépatite B sont apparus après l'arrêt du traitement à l'EMTHEXATE. Chez les patients ayant développé une hépatite B ou une hépatite C, une évaluation clinique et en laboratoire devraient être réalisées pour évaluer la préexistence d'une pathologie hépatique. Sur base de ces évaluations, un traitement à l'EMTHEXATE pourrait ne pas être approprié chez certains patients.

Toxicité rénale :

Les patients dont la fonction rénale est réduite doivent être traités avec beaucoup de prudence et avec une dose réduite, parce que l'élimination du méthotrexate est ralentie en cas de dysfonctionnement rénal.

EMTHEXATE peut induire des lésions rénales pouvant se traduire par une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est habituellement due au dépôt de méthotrexate et de 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Pour que l'administration du produit soit sûre, il est essentiel de suivre de près la fonction rénale en assurant notamment une hydratation suffisante, une alcalinisation des urines et un dosage des taux sériques de méthotrexate et de créatinine.

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

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

Système respiratoire :

Les signes et symptômes pulmonaires (tels qu'une toux sèche non productive, la fièvre, une toux, une douleur thoracique, une dyspnée, une hypoxémie et un infiltrat à la radiologie thoracique) ou une pneumonie aspécifique survenant pendant un traitement par EMTHEXATE peuvent être les signes d'une lésion potentiellement dangereuse et peuvent nécessiter une interruption du traitement ainsi qu'un examen approfondi. Les lésions pulmonaires peuvent survenir à tout moment du traitement et à n'importe quel dosage. La maladie n'est pas toujours totalement réversible et des décès ont été rapportés. Il convient d'exclure la présence d'une infection (y compris une pneumonie).

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.

Toxicité gastro-intestinale :

La diarrhée et la stomatite ulcéreuse requièrent l'interruption du traitement; sinon, il existe un risque d'entérite hémorragique et de décès par perforation intestinale. EMTHEXATE doit être utilisé avec la plus extrême prudence en cas d'ulcère gastrique ou de rectocolite hémorragique.

Interactions avec d'autres produits médicamenteux (voir rubrique 4.5) :

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de doses élevées de méthotrexate doit être évitée spécialement chez les patients insuffisants rénaux.

Lorsque l'on associe EMTHEXATE (habituellement à doses élevées) à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), on a mentionné une dépression médullaire inattendue et grave (parfois fatale), de l'aplasie médullaire et une toxicité gastro-intestinale.

Des carences en folates peuvent augmenter la toxicité d'EMTHEXATE.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, l'acide folique ou folinique peut diminuer les manifestations toxiques du méthotrexate, telles que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopecie et les enzymes hépatiques élevées (voir aussi rubrique 4.5).

Avant de donner un supplément en folates, il est conseillé de vérifier les taux de vitamine B₁₂, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, car une administration de folates peut masquer les symptômes d'une déficience en vitamine B₁₂.

PRECAUTIONS

Examens et mesures de sécurité recommandés avant d'instaurer ou de réinstaurer un traitement

EMTHEXATE est potentiellement très toxique.

EMTHEXATE doit être administré avec prudence chez les patients affaiblis.

En ce qui concerne leur fréquence et leur gravité, les effets toxiques peuvent être liés à la dose ou à la fréquence d'administration, mais on les observe avec n'importe quelle dose. Comme ils peuvent se produire à tout moment du traitement, il est nécessaire de surveiller le patient de très près. La plupart des effets indésirables sont réversibles lorsqu'ils sont détectés rapidement. Lorsque ces réactions se produisent, la dose doit être diminuée ou le traitement arrêté, et il convient de prendre les mesures correctives qui s'imposent. En cas de besoin, ceci peut nécessiter l'utilisation de folinate calcique. Si l'on reprend le traitement par EMTHEXATE, cela doit se faire prudemment, en tenant compte de la nécessité ultérieure du médicament et avec une vigilance accrue en ce qui concerne le risque de récurrence de la toxicité.

Il est recommandé d'interrompre le traitement par EMTHEXATE en cas de

- symptômes pulmonaires (surtout une toux sèche non productive) ou une pneumonie non spécifique ;
- signes persistants d'une diminution de la fonction hépatique ;
- fibrose hépatique ou cirrhose graves ;
- suppression du système hématopoïétique ;
- diminution de la fonction rénale ;
- stomatite ulcéreuse ;
- diarrhée grave ;
- grossesse.

La diarrhée et la stomatite ulcéreuse requièrent l'interruption du traitement ; sinon, il existe un risque d'entérite hémorragique et de décès par perforation intestinale. EMTHEXATE doit être utilisé avec la plus extrême prudence en cas d'ulcère gastrique ou de rectocolite hémorragique.

Information pour les patients

Les patients doivent être informés concernant les signes et symptômes précoces de toxicité et la nécessité de consulter immédiatement leur médecin si ces signes se produisent. Les patients doivent savoir qu'un contrôle strict est absolument nécessaire, notamment des tests de laboratoire réguliers, pour contrôler la toxicité du médicament. Aussi bien le médecin que le pharmacien doivent insister auprès du patient sur le fait que la posologie recommandée doit être administrée chaque semaine en cas de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde et que l'administration journalière du médicament par erreur a donné lieu à une toxicité fatale.

Les patients doivent être informés de l'utilité et des risques possibles d'un traitement par EMTHEXATE. Le risque d'effets sur la reproduction doit être discuté avec les patients, aussi bien avec les hommes qu'avec les femmes.

Examens/tests recommandés au cours du traitement

Les patients traités par EMTHEXATE doivent être surveillés de près pour pouvoir détecter immédiatement les signes de toxicité.

Les éléments de base à déterminer sont une numération sanguine complète avec numération différentielle et numération plaquettaire, les enzymes hépatiques, les tests d'infection aux virus de l'hépatite B ou C, les tests de la fonction rénale et une radiographie du thorax.

Pendant le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde, il est conseillé de contrôler les paramètres suivants: l'hématologie au moins une fois par mois, les fonctions rénale et hépatique tous les mois à tous les deux mois.

Habituellement, un contrôle plus fréquent est indiqué lors de traitement anticancéreux. Au début ou lors de modifications de la dose, ou pendant les périodes où le risque d'obtenir des taux sanguins de méthotrexate élevés est plus important (par exemple, en cas de déshydratation), il est également indiqué de doser le méthotrexate plus fréquemment.

Un suivi plus étroit de l'hématologie, de la fonction hépatique et de la fonction rénale doit être effectué lors de l'administration concomitante de médicaments qui affectent ces fonctions (voir la rubrique 4.5) Les patients présentant un risque accru de diminution de l'élimination du méthotrexate (par exemple en cas de dysfonctionnement rénal, d'épanchement pleural ou d'ascite) doivent être contrôlés plus fréquemment.

Test de la fonction hépatique :

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

Des élévations transitoires des transaminases jusqu'à deux à trois fois le niveau normal ont été rapportées chez 13 à 20 % des patients. Une élévation persistante des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albumine sérique peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère. En cas d'augmentation persistante des enzymes hépatiques, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement.

Les modifications histologiques, la fibrose et plus rarement la cirrhose du foie peuvent ne pas être précédées de tests anormaux de la fonction hépatique. Il existe des cas de cirrhose où les transaminases sont normales. Par conséquent, des méthodes de diagnostic non invasives pour la surveillance de l'état du foie doivent être envisagées, en plus des tests de la fonction hépatique. La biopsie hépatique doit être envisagée au cas par cas, en tenant compte des comorbidités du patient, de ses antécédents médicaux et des risques liés à la biopsie. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité comprennent une consommation antérieure excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, le diabète sucré, l'obésité et un contact antérieur avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques et un traitement prolongé au méthotrexate.

Des médicaments hépatotoxiques supplémentaires ne doivent pas être administrés pendant le traitement par méthotrexate, sauf en cas de nécessité absolue. La consommation d'alcool doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques doit être entreprise chez les patients prenant simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques.

Une prudence toute particulière est requise chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant car, dans certains cas, une cirrhose hépatique s'est développée sans élévation des transaminases au cours du traitement par méthotrexate.

Test de la fonction pulmonaire :

Les tests de la fonction pulmonaire peuvent s'avérer utiles si l'on suspecte la présence d'une pneumopathie induite par le méthotrexate, surtout si l'on dispose de valeurs initiales.

Suivi des taux sériques de méthotrexate :

Le suivi des taux sériques de méthotrexate peut réduire significativement la toxicité du méthotrexate et la mortalité, en permettant un ajustement de la posologie et la mise en place d'un traitement de secours adéquat.

Les patients présentant les affections suivantes sont prédisposés à des taux de méthotrexate élevés ou prolongés et devraient bénéficier d'un contrôle des taux en routine: épanchement pleural, ascite, obstruction du tractus gastro-intestinal, traitement antérieur par cisplatine, déshydratation, acidurie, dysfonctionnement rénal.

Certains patients peuvent présenter une clairance du méthotrexate ralentie en l'absence de ces affections. Il est important d'identifier ces patients dans les 48 heures étant donné que la toxicité du méthotrexate peut ne pas être réversible si un traitement de secours adéquat par folinate calcique n'est pas instauré dans les 42 - 48 heures.

La surveillance des taux de méthotrexate devrait inclure une détermination du taux à 24, 48 ou 72 heures, et une évaluation de la vitesse de diminution des taux de méthotrexate (afin de déterminer la durée du sauvetage par folinate calcique).

Test de la fonction rénale :

La fonction rénale doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires. Si les taux sériques de créatinine sont augmentés, la dose doit être réduite. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, il ne faut pas administrer de méthotrexate. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, il ne faut pas administrer de doses de méthotrexate $>100 \text{ mg/m}^2$ (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Un traitement avec des doses de méthotrexate $>100 \text{ mg/m}^2$ ne doit pas être initié à des valeurs de pH urinaire inférieures à 7,0. L'alcalinisation de l'urine doit être testée par un contrôle répété du pH (valeur supérieure ou égale à 6,8) pendant au moins les 24 premières heures après le début de l'administration du méthotrexate.

Interaction avec les examens paracliniques :

Le triméthoprim et le co-trimoxazole peuvent interférer avec le dosage sérique du méthotrexate réalisé par la méthode de liaison compétitive aux protéines quand la dihydrofolate réductase bactérienne est utilisée comme protéine de liaison. Aucune interférence ne survient, cependant, si le méthotrexate est mesuré par une méthode radio-immunologique.

Population pédiatrique

Le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez les patients pédiatriques. Le traitement doit respecter les protocoles thérapeutiques actuellement publiés pour les enfants. Une toxicité neurologique sévère, se manifestant souvent par des crises focales ou généralisées, a été rapportée avec une augmentation inattendue de la fréquence chez les enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë traités par des doses moyennes de méthotrexate en I.V. (1 g/m^2). Les patients symptomatiques présentaient fréquemment une leuco-encéphalopathie et/ou des calcifications micro-angiopathiques dans les études d'imagerie diagnostique.

La sécurité et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été déterminées, sauf en chimiothérapie.

Toxicité de l'alcool benzylique : lors de l'administration à des nourrissons et enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, il ne faut pas utiliser de diluant contenant de l'alcool benzylique comme conservateur (voir rubrique 4.2). L'alcool benzylique a été associé à des événements indésirables graves, y compris le « Gasping Syndrome » et le décès chez des patients pédiatriques.

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 utilisant de l'EMTHEXATE en association avec la cytarabine.

Des cas de toxicité fatale ont été rapportés lors d'administration de doses erronées par voies intraveineuse et intrathécale. Une attention spéciale doit être apportée au calcul de la dose à administrer (voir rubrique 4.2).

Utilisation en gériatrie

Des cas de toxicité fatale ont été rapportés lors de l'administration par inadvertance de doses quotidiennes au lieu d'hebdomadaires. Il faut insister sur l'administration de dose hebdomadaire en cas d'arthrite rhumatoïde et de psoriasis (voir rubrique 4.2).

On n'a pas étudié la pharmacologie clinique du méthotrexate chez les personnes âgées. En raison du fait que, chez ces personnes, les fonctions rénale et hépatique sont réduites, et également du fait que les réserves en folates sont diminuées, il convient de leur administrer des doses relativement faibles et de les surveiller de près pour dépister les signes précoces de toxicité.

Excipients à effet notoire :

Les formes injectables d'EMTHEXATE contiennent du sodium :

- La solution injectable à 5 mg/2 ml et la solution injectable à 50 mg/2 ml : Ce médicament contient moins de 1mmol de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
 - La solution injectable à 500 mg/20 ml, la solution injectable 1000 mg/40 ml et la solution injectable 5000 mg/50 ml contiennent respectivement 97,8 mg, 195,6 mg et 506 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut respectivement à 4,89%, 9,78% et 25,3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. 17 mmol (391 mg) représente environ 20% de l'apport alimentaire quotidien maximal adulte recommandé par l'OMS de 2 g de sodium et est considéré comme un dosage « élevé ».
- A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

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

Interactions spécifiques au méthotrexate

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne peuvent être administrés avant ou pendant un traitement par EMTHEXATE à fortes doses. On a fait état d'une augmentation et d'une prolongation des taux sériques de méthotrexate lors d'une administration simultanée de certains AINS et de doses élevées de méthotrexate, ceci pouvant se traduire par le décès consécutif à une toxicité hématologique et gastro-intestinale sévère (voir rubrique 4.4).

Il convient d'être prudent lorsque l'on administre des AINS et des salicylés en même temps que de faibles doses d'EMTHEXATE. Ces médicaments diminuent la sécrétion tubulaire du méthotrexate chez l'animal et peuvent augmenter sa toxicité en augmentant les taux de méthotrexate. Bien que le risque d'augmentation de la toxicité lors d'une utilisation simultanée n'ait pas encore été étudié de manière approfondie, l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou les corticostéroïdes à faible dose peuvent continuer à être administrés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par EMTHEXATE. On peut diminuer progressivement l'administration de corticostéroïdes chez les patients qui réagissent favorablement à EMTHEXATE. Malgré l'interaction possible, des études ont été réalisées avec le méthotrexate chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, traités simultanément par AINS à dose constante, sans problème décelable. Il convient peut-être de remarquer que les doses administrées dans la polyarthrite rhumatoïde (7,5 - 15 mg/semaine) sont inférieures à celles utilisées dans le psoriasis, et que des doses plus élevées peuvent se traduire par une toxicité inattendue.

L'association d'EMTHEXATE à des sels d'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine ou à des produits cytotoxiques n'a pas été étudiée, mais elle peut augmenter l'incidence des effets indésirables.

Autres médicaments antirhumatismaux

Une augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie (diminution réciproque des clairances des deux médicaments) ont été rapportés. Les dosages des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de méthotrexate sont recommandés. Une adaptation posologique peut être nécessaire pendant l'association et après son arrêt. Une augmentation des effets toxiques du méthotrexate n'est en général pas attendue lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments antirhumatismaux (e.g. hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine).

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique et peut être déplacé de cette liaison par d'autres médicaments fortement liés, tels que les salicylés, la phénylbutazone, la phénytoïne et les sulfamidés, ce qui peut augmenter la toxicité.

Inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration simultanée d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) avec le méthotrexate peut diminuer la clairance du méthotrexate, entraînant des taux plasmatiques élevés de méthotrexate avec signes et symptômes cliniques de toxicité au méthotrexate. L'utilisation concomitante d'IPP et de doses élevées de méthotrexate doit être évitée si possible et il faut être prudent chez les patients insuffisants rénaux.

Probénécide

Le transport tubulaire rénal est diminué par le probénécide; l'utilisation simultanée d'EMTHEXATE et de ce médicament doit être surveillée de près.

Agents chimio thérapeutiques

Une amplification de la néphrotoxicité peut être observée lorsque l'on associe des doses élevées d'EMTHEXATE à un agent chimiothérapeutique potentiellement néphrotoxique (par exemple, le cisplatine).

Cytarabine : L'administration intrathécale de méthotrexate en même temps que l'administration IV de cytarabine peut augmenter le risque d'effets indésirables neurologiques sévères tels que céphalées, paralysie, coma et pseudo-accidents vasculaires. L'utilisation concomitante de méthotrexate à haute dose et de cytarabine peut également augmenter le risque de complications infectieuses, d'hépatotoxicité et de toxicités hématologiques (anémie, leucocytopénie et thrombocytopénie).

L-asparaginase : Il est rapporté que l'administration de L-asparaginase contrarie l'effet du méthotrexate.

Mercaptopurine : Le méthotrexate augmente les taux plasmatiques de mercaptopurine.

L'association de méthotrexate et de mercaptopurine peut dès lors nécessiter une adaptation des doses.

Agents hépatotoxiques

La probabilité que le méthotrexate exerce un effet hépatotoxique augmente en cas de consommation régulière d'alcool ou de prise concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (voir rubrique 4.4). Le risque d'hépatotoxicité accrue n'a pas été évalué en cas d'administration de méthotrexate avec d'autres agents hépatotoxiques. Néanmoins, il a été fait rapport d'hépatotoxicité dans de tels cas. Il convient dès lors de surveiller étroitement les patients recevant un traitement simultané par méthotrexate et d'autres agents potentiellement hépatotoxiques (tels que le leflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine, l'étrétinate et les rétinoïdes) pour une possible augmentation du risque d'hépatotoxicité.

Agents hématotoxiques

Dans de rares cas, on a fait état, chez des patients traités par EMTHEXATE, d'un renforcement de la dépression médullaire par l'association avec le triméthoprim/sulfaméthoxazole, probablement par suite d'une diminution de la sécrétion tubulaire et/ou d'un effet antifolate additif.

En cas de traitement par des médicaments susceptibles d'entraîner des effets indésirables sur la moelle osseuse (ex. sulfamides, triméthoprim-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine), une attention particulière doit être portée au risque d'altération de l'hématopoïèse (voir rubrique 4.4).

L'association de méthotrexate et de leflunomide peut augmenter le risque de pancytopénie.

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

Agents néphrotoxiques :

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité (voir rubrique 4.4). Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Une amplification de la néphrotoxicité peut être observée lorsque l'on associe des doses élevées de EMTHEXATE à un agent chimiothérapeutique potentiellement néphrotoxique (par exemple, le cisplatine). D'autres médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les "ciclovirs", la ciclosporine ou le tacrolimus.

Antibiotiques

Pénicillines et sulfamides : Les pénicillines et les sulfamides peuvent réduire la clairance rénale du méthotrexate; des concentrations sériques élevées de méthotrexate concomitantes à une toxicité hématologique et gastro-intestinale, ont été observées avec de fortes et faibles doses de méthotrexate. L'administration de méthotrexate avec des pénicillines doit être suivie de très près.

Ciprofloxacine : Le transport tubulaire rénal est diminué par la ciprofloxacine ; l'utilisation simultanée de méthotrexate et de ce médicament doit être surveillée de près.

Antibiotiques oraux : Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non résorbables à large spectre, peuvent réduire la résorption intestinale du méthotrexate et/ou peuvent interférer avec la recirculation entéro-hépatique par inhibition de la flore intestinale et du métabolisme du méthotrexate lié aux bactéries.

Pyriméthamine : L'utilisation simultanée de l'anti-protozoaire pyriméthamine peut augmenter la toxicité du méthotrexate de par son un effet antifolate supplémentaire.

Anesthésie au protoxyde d'azote

L'utilisation de protoxyde d'azote renforce l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, ce qui conduit à une toxicité accrue telle qu'une myélosuppression sévère et imprévisible, une stomatite et une toxicité neurologique en cas d'administration intrathécale. Alors que cet effet peut être réduit par l'administration de folinate de calcium, l'utilisation concomitante doit être évitée.

Vitamines

Les préparations vitaminiques renfermant de l'acide folique ou des dérivés de l'acide folique peuvent diminuer l'effet d'EMTHEXATE administré par voie systémique; cependant, des états de carence en folates peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate. Des études préliminaires chez l'homme et l'animal ont montré qu'après administration I.V. de folinate calcique, une faible quantité pénètre dans le liquide céphalo-rachidien, surtout sous forme de 5-méthyltétrahydrofolate, et que cette quantité est, chez l'homme, de 1 à 3 ordres de grandeur plus faible que le taux normal de méthotrexate enregistré après administration intrathécale. Cependant, des doses élevées de folinate calcique peuvent diminuer l'efficacité d'EMTHEXATE administré par voie intrathécale.

Radiothérapie

L'administration concomitante de méthotrexate et de radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.

Amiodarone

L'administration d'amiodarone à des patients sous méthotrexate pour un psoriasis a induit des ulcérations cutanées.

Psoralène plus PUVA-thérapie

Un cancer de la peau a été rapporté chez quelques patients souffrant de psoriasis ou de mycosis fongoïde (lymphome cutané à cellules T) recevant un traitement concomitant par méthotrexate plus PUVA-thérapie (méthoxalène et rayons UV).

Théophylline

Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline; les taux de théophylline doivent être surveillés en cas d'utilisation conjointe avec le méthotrexate.

Diurétiques

Une myélosuppression et une diminution des taux de folate ont été décrites lors de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate. L'administration concomitante de furosémide et de méthotrexate peut entraîner des taux accrus de méthotrexate en raison d'une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire.

Leflunomide

Le méthotrexate en association avec le leflunomide peut augmenter les risque de pancytopenie.

Poches de transfusion sanguine

Il faut être prudent lorsqu'une transfusion sanguine est administrée de manière concomitante avec le méthotrexate: une toxicité accrue a été démontrée chez les patients recevant une perfusion de 24 h de méthotrexate et des transfusions ultérieures. Cela était probablement dû à une haute concentration sérique de méthotrexate de manière prolongée.

Interactions communes à tous les cytotoxiques

Vaccins

Les vaccins à base de virus vivants et/ou de bactéries vivantes ne devraient pas être administrés à des patients sous traitement immunosuppresseur. Il devrait s'écouler une période d'au moins trois mois entre l'arrêt du traitement et la vaccination au moyen de vaccins vivants.

Il est conseillé d'utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe.

Les vaccinations peuvent être moins immunogènes lors d'un traitement par méthotrexate.

L'immunisation par un vaccin à virus vivant n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

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

Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus)

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lympho-prolifératif.

Anticoagulants oraux (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tiocloamarol, warfarine)

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement par méthotrexate et une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins les 6 mois suivant son arrêt (voir rubrique 4.4). Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées concernant le risque de malformations lié au traitement par méthotrexate et l'existence d'une grossesse doit être exclue avec certitude en prenant les mesures adéquates, p. ex. en réalisant un test de grossesse. Pendant le traitement, des tests de grossesse doivent être réalisés lorsque cela s'avère cliniquement nécessaire (p. ex. après toute mauvaise observance de la contraception). Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Contraception chez les hommes

On ignore si le méthotrexate est présent dans le sperme. Des études réalisées chez l'animal ont révélé que le méthotrexate est génotoxique, de manière telle qu'il est impossible d'exclure totalement le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes. Des données cliniques limitées n'indiquent aucun risque accru de malformations ou de fausse couche après une exposition paternelle à une faible dose de méthotrexate (inférieure à 30 mg/semaine). En ce qui concerne des doses plus élevées, les données sont insuffisantes pour estimer les risques de malformations ou de fausse couche après une exposition paternelle.

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

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour des indications non oncologiques (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient pendant le traitement par méthotrexate et pendant les six mois suivant son arrêt, la patiente doit recevoir des conseils médicaux sur le risque d'effets nocifs pour l'enfant associés au traitement et des examens échographiques doivent être réalisés pour confirmer le développement normal du fœtus.

Des études réalisées chez l'animal ont révélé que le méthotrexate induit une toxicité sur la reproduction, en particulier pendant le premier trimestre de la gestation (voir rubrique 5.3). On a constaté que le méthotrexate est tératogène chez l'être humain ; on a rapporté qu'il induit le décès du fœtus, des fausses couches et/ou des anomalies congénitales (p. ex. au niveau cranio-facial, cardiovasculaire, du système nerveux central et des membres).

Le méthotrexate est un puissant tératogène chez l'être humain, induisant 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 signalés chez 42,5 % des femmes enceintes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine), alors qu'une fréquence de 22,5 % était rapportée chez des patientes ayant une maladie de caractéristiques comparables et ayant reçu un traitement par des médicaments autres que le méthotrexate.
- Des anomalies congénitales majeures sont survenues chez 6,6 % des enfants nés vivants issus de femmes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, alors que ces anomalies sont survenues chez environ 4 % des enfants nés vivants issus de patientes ayant une maladie de caractéristiques comparables et ayant reçu un traitement par des médicaments autres que le méthotrexate.

Les données disponibles sont insuffisantes concernant l'exposition pendant la grossesse au méthotrexate à une dose supérieure à 30 mg/semaine, mais on s'attend à des fréquences plus élevées

d'avortements spontanés et de malformations congénitales, en particulier aux doses fréquemment utilisées pour les indications oncologiques.

Des cas de grossesse normale ont été rapportés lorsque le traitement par méthotrexate était arrêté avant la conception.

Lorsqu'il est utilisé pour des indications oncologiques, le méthotrexate ne doit pas être administré pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre de la grossesse. Pour chaque patiente, les bénéfices du traitement doivent être évalués de manière individuelle par rapport aux risques potentiels pour le fœtus. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par méthotrexate, la patiente doit être informée sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le méthotrexate a été détecté dans le lait maternel humain et il est contre-indiqué pendant la période d'allaitement, en raison de la possibilité d'effets indésirables graves pour l'enfant.

Fertilité

Le méthotrexate altère la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut réduire la fertilité. Chez l'être humain, on a rapporté que le méthotrexate induit une oligospermie, une dysfonction menstruelle et une aménorrhée. Dans la plupart des cas, ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement.

En cas de traitement pour des indications oncologiques, il est conseillé aux femmes planifiant de tomber enceintes de consulter un centre de consultation génétique, si possible avant le début du traitement, et les hommes doivent consulter concernant la possibilité d'une conservation de sperme avant le début du traitement car le méthotrexate peut être génotoxique aux doses plus élevées (voir rubrique 4.4).

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

Certains des effets cités dans la rubrique 4.8, tels que les vertiges et la fatigue, peuvent influencer l'aptitude à conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

D'une manière générale, la fréquence et la gravité des effets indésirables aigus sont liées à la dose et à la fréquence d'administration. Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés sont une stomatite ulcéreuse, une leucopénie, des nausées et des problèmes abdominaux. D'autres effets indésirables fréquents sont un malaise, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des vertiges et une diminution de la résistance aux infections. Compte tenu de l'arrière-plan oncologique, il est difficile, du fait du traitement combiné et de la maladie sous-jacente, d'attribuer une réaction donnée à EMTHEXATE.

Les effets indésirables mentionnés avec le méthotrexate sont résumés par système d'organes et par fréquence. Les fréquences décrites ci-après sont définies comme suit:

très fréquent : $\geq 1/10$

fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$

peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$

rare : $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

très rare : $< 1/10000$

fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Infections et infestations

Rare : septicémie.

Fréquence indéterminée : Infections (y compris septicémie fatale); pneumonie; pneumonie à

Pneumocystis carinii; nocardiose; histoplasmosse; cryptococcose; Herpes zoster; hépatite à *H. simplex*; *H. simplex* disséminé; infection à cytomégalovirus (y compris pneumonie à cytomégalovirus); réactivation d'une infection à hépatite B; aggravation d'une infection à hépatite C.

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

Peu fréquent : Lymphome (y compris lymphome réversible)

Très rare : Syndrome de lyse tumorale.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: dépression de l'hématopoïèse, anémie, thrombocytopénie.

Très rare: anémie aplasique, syndrome lymphoprolifératif.

Fréquence indéterminée: lymphadénopathie (y compris réversibles), pancytopenie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, éosinophilie, anémie mégaloblastique.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, infections opportunistes y compris infections fatales.

Très rare: hypogammaglobulinémie.

Affections du métabolisme et de la nutrition

Rare : diabète.

Affections psychiatriques

Rare : changement d'humeur; dysfonctionnement cognitif transitoire.

Affections du système nerveux

Fréquent : paresthésie

Peu fréquent: convulsions, encéphalopathie/leuco-encéphalopathie, céphalées, hémiparésie.

Rare: somnolence, parésie, trouble de la parole incluant dysarthrie et aphasie.

Très rare: sensations crâniennes inhabituelles, paresthésie / hypoesthésie.

Fréquence indéterminée : augmentation de la pression du LCR, neurotoxicité, arachnoïdite, paraplégie, stupeur, ataxie, démence, vertiges.

Affections oculaires

Rare: vision trouble, modification sévère de la vision.

Très rare: conjonctivite, cécité/perte de l'acuité visuelle transitoires.

Affections cardiaques

Rare : hypotension

Très rare : épanchement péricardique; péricardite.

Affections vasculaires

Rare: événements thromboemboliques (y compris thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne, thrombophlébite et embolie pulmonaire).

Très rare: vasculite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: pneumonie interstitielle, y compris décès, épanchement pleural.

Rare: pharyngite, fibrose respiratoire.

Très rare: broncho-pneumopathie obstructive chronique.

Fréquence indéterminée: maladie pulmonaire interstitielle chronique, alvéolite, dyspnée, douleur dans la

poitrine, hypoxie, toux, hémorragie alvéolaire pulmonaire (effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé pour des indications rhumatologiques ou apparentées).

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: stomatite, appétit diminué, vomissements, diarrhée, pancréatite.

Rare: gingivite, entérite, ulcération et hémorragie gastro-intestinale, méléna.

Très rare: hématémèse.

Fréquence indéterminée : perforation intestinale, péritonite non infectieuse, glossite, nausées.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: augmentation des enzymes hépatiques.

Rare: hépatite aiguë, fibrose et cirrhose chroniques, hépatotoxicité.

Très rare: diminution de l'albumine sérique.

Fréquence indéterminée: insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: alopecie, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), réactions de photosensibilité.

Rare: prurit, urticaire, acné, ecchymoses, érythème polymorphe, éruptions érythémateuses, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, trouble pigmentaire, dermatite exfoliative, ulcération et nécrose cutanée.

Très rare: furonculose, télangiectasies.

Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophile et symptômes systémiques, dermatite, pétéchies.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Rare: arthralgies/myalgies, ostéoporose, fractures de stress.

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

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: néphropathie, insuffisance rénale.

Rare: dysurie.

Très rare: azotémie, cystite, hématurie.

Fréquence indéterminée: protéinurie.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Peu fréquent : anomalies congénitales

Rare : avortement

Fréquence indéterminée : mort fœtale.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare: dysfonction menstruelle.

Très rare: troubles de l'ovogenèse/spermatogenèse, infertilité, oligospermie transitoire, écoulements vaginaux, gynécomastie, perte de la libido, impuissance.

Fréquence indéterminée: dysfonction uro-génitale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : nodule

Très rare : mort subite

Fréquence indéterminée : pyrexie; frissons; malaise; fatigue, œdème.

Affections du système nerveux

On a observé un syndrome neurologique aigu transitoire chez des patients traités par des doses élevées de méthotrexate. Les symptômes de ce syndrome neurologique peuvent consister en comportements anormaux, en manifestations sensori-motrices focales, y compris une cécité transitoire, et en réflexes anormaux. La cause exacte de ces phénomènes n'est pas connue.

Après administration intrathécale de méthotrexate, les effets indésirables toxiques qui peuvent se produire au niveau du système nerveux central, peuvent être classés comme suit:

- arachnoïdite chimique aiguë avec symptômes tels que céphalées, douleurs rachidiennes, raideur de la nuque et fièvre
- myélopathie subaiguë caractérisée notamment par une paraparésie/paraplégie avec atteinte d'une ou de plusieurs racines nerveuses spinales
- leuco-encéphalopathie chronique avec confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, convulsions et coma.

Cette toxicité du système nerveux central peut être progressive et même fatale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver par une exposition simultanée aux rayons ultraviolets. Une radiodermite et les coups de soleil peuvent réapparaître (phénomène de rappel) ou s'exacerber par suite de l'administration d'EMTHEXATE.

Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés par les patients traités par EMTHEXATE pour une polyarthrite rhumatoïde, sont des problèmes gastro-intestinaux tels que nausées, stomatite, diarrhée, vomissements et anorexie. Les examens de laboratoire ont révélé une augmentation des enzymes hépatiques et, dans de rares cas, une diminution du nombre de globules blancs.

La fréquence des effets indésirables mentionnés lors des études cliniques réalisées dans la polyarthrite rhumatoïde est résumée au tableau suivant. Les patients ont été traités par 7,5 à 15 mg d'EMTHEXATE par semaine. Presque tous les patients ont reçu en même temps des anti-inflammatoires non stéroïdiens et certains d'entre eux ont également reçu de faibles doses de corticostéroïdes.

% des patients traités	Effets indésirables
> 10 %	Augmentation significative des enzymes hépatiques (15%), nausées, vomissements
3 – 10 %	Stomatite, céphalées, diminution des plaquettes < 100.000/ mm ³
1 – 3 %	Alopécie, vertiges, diarrhée, rash/prurit/dermatite, pancytopénie, diminution des globules blancs à < 3.000/mm ³
< 1 %	Anorexie, infections, douleur dans la poitrine, toux, épistaxis, bourdonnement d'oreilles, ulcères vaginaux

Description de certains effets indésirables

Lymphomes/affections lymphoprolifératives

Des cas individuels de lymphomes et d'autres affections lymphoprolifératives ont été signalés et dans un certain nombre de cas, ces affections se réduisaient dès que le traitement par méthotrexate était interrompu.

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

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be,

- **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.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les surdosages au méthotrexate surviennent généralement par administration orale ou intrathécale, bien que des surdosages par voie intraveineuse ou intramusculaire aient également été rapportés.

Les symptômes d'un surdosage par voie intrathécale sont généralement liés au système nerveux central, incluant des céphalées, des nausées et vomissements, des crises épileptiques ou convulsions et une encéphalopathie toxique aiguë. Dans certains cas, aucun symptôme n'a été rapporté. Des décès ont été rapportés après surdosage par voie intrathécale. Dans ces cas, une hernie cérébelleuse associée à une augmentation de la pression intracrânienne et une encéphalopathie toxique aiguë ont également été rapportées.

Traitement recommandé

Le folinate calcique est indiqué pour réduire la toxicité du méthotrexate et pour contrecarrer les effets d'un surdosage involontaire.

L'administration de folinate calcique doit débiter le plus rapidement possible. Plus le délai qui s'écoule entre l'administration d'EMTHEXATE et le début du traitement par le folinate calcique est important, plus l'activité du folinate calcique pour contrecarrer la toxicité diminue. Le monitoring du taux sérique de méthotrexate est indispensable pour déterminer la dose et la durée optimales du traitement par le folinate calcique.

En cas de surdosage massif, une réhydratation et une alcalinisation des urines peuvent s'avérer nécessaires pour éviter le dépôt du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse standard, ni la dialyse péritonéale n'améliorent l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a cependant été rapportée avec une hémodialyse intermittente aiguë en utilisant un dialyseur à haut flux.

Un surdosage accidentel par voie intrathécale peut nécessiter un soutien systémique intensif, du folinate calcique systémique (intraveineux) à haute dose, une diurèse alcaline, un drainage rapide du LCR et une perfusion ventriculo-lombaire.

Il existe des cas publiés de traitement par la carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse ou intrathécale pour accélérer la clairance du méthotrexate en cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques et immunosuppresseurs;
code ATC: L01BA01 et L04AX03.

EMTHEXATE renferme comme principe actif le *méthotrexate*, un dérivé de l'acide folique; il appartient à la classe des substances cytotoxiques que l'on appelle antimétabolites. Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase; dès lors, les dihydrofolates ne sont plus réduits en tétrahydrofolates. Ces

derniers portent des groupes à un seul atome de carbone utilisés dans la synthèse des purine-nucléotides et du thymidilate. De la sorte, le méthotrexate interfère avec la synthèse de l'ADN, la réparation de l'ADN, la réparation de l'ADN et la réplication cellulaire.

Les tissus qui se divisent activement, tels que les cellules tumorales, la moelle osseuse, les cellules fœtales, la muqueuse de la bouche et des viscères, les spermatogonies, ainsi que les cellules de la vessie, sont habituellement plus sensibles à l'action d'EMTHEXATE.

Comme la division cellulaire est plus importante dans les tissus malins que dans la plupart des tissus normaux, EMTHEXATE peut inhiber la prolifération maligne sans endommager de manière irréversible les tissus normaux.

EMTHEXATE à fortes doses, suivi d'un traitement de sauvetage par le folinate calcique, fait partie du traitement des patients présentant certaines maladies néoplasiques telles que l'ostéosarcome non métastasant, la leucémie aiguë, le carcinome bronchique et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

L'utilisation de doses élevées lors d'un traitement avec EMTHEXATE est possible grâce au sauvetage sélectif du tissu normal par le folinate calcique. Des doses élevées d'EMTHEXATE peuvent surmonter une résistance éventuelle au produit. Cette résistance est due à une diminution du transport actif, à une diminution de l'affinité de la dihydrofolate réductase pour le méthotrexate, à une augmentation du taux de dihydrofolate réductase par amplification génique, ou à une diminution de la polyglutamination du méthotrexate. Le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé.

En cas de psoriasis, la vitesse de division des cellules épithéliales cutanées est fortement augmentée par rapport à la peau normale. L'utilisation d'EMTHEXATE dans le traitement du psoriasis est basée sur cette différence de vitesse de division.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le mécanisme d'action n'est pas entièrement connu, mais certains éléments permettent de penser que le méthotrexate exerce un effet sur le système immunitaire. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on peut constater l'effet d'EMTHEXATE sur le gonflement et la douleur après 3 à 6 semaines.

Bien qu'EMTHEXATE améliore nettement les symptômes inflammatoires (douleur, œdème, raideur), rien ne prouve qu'il induise une rémission de la polyarthrite rhumatoïde. Rien ne prouve non plus qu'EMTHEXATE ait un effet favorable sur l'atteinte osseuse et sur les autres modifications radiologiques susceptibles d'entraîner une réduction de l'utilisation de l'articulation, une invalidité fonctionnelle et des déformations.

Des données émanant d'études à long terme démontrent que l'amélioration clinique initiale se maintient au moins 2 ans lors d'un traitement permanent.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption.

Habituellement, le méthotrexate est totalement résorbé après administration parentérale. Après injection intramusculaire, le pic sérique est atteint après 30 à 60 minutes.

Distribution.

Après administration I.V., le volume de distribution initial est environ 0,18 l/kg (18 % du poids corporel) et, à l'équilibre, environ 0,4 à 0,8 l/kg (40 - 80 % du poids corporel). Le méthotrexate entre en compétition avec les folates réduits vis-à-vis de l'élément transporteur du transport actif à travers les membranes cellulaires. Lorsque les concentrations sériques sont supérieures à 100 µM, la diffusion passive est la principale voie par laquelle on atteint les concentrations intracellulaires actives. Dans le sérum, le méthotrexate est lié aux protéines à raison d'environ 50 %. Des études *in vitro* ont démontré que le méthotrexate peut être déplacé de sa liaison aux albumines plasmatiques par diverses

substances dont les sulfamidés, les salicylés, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne. Après administration orale ou parentérale, le méthotrexate ne passe pas la barrière hémato-encéphalique en quantités thérapeutiques. Il est possible d'obtenir des concentrations élevées dans le liquide céphalo-rachidien en administrant le produit par voie intrathécale.

Biotransformation.

Le méthotrexate est métabolisé au niveau du foie et à l'intérieur des cellules et transformé en formes polyglutaminées, qui peuvent à nouveau être transformées en méthotrexate par des hydrolases. Ces polyglutamates agissent comme inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et de la thymidilate synthétase. De petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent persister dans le tissu pendant des périodes prolongées. La rétention et l'activité prolongée de ces métabolites actifs varient en fonction des diverses cellules, des divers tissus et des diverses tumeurs. A dose normale, une petite quantité est métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. L'accumulation de ce métabolite peut devenir importante lors de traitements à hautes doses. L'hydrosolubilité du 7-hydroxyméthotrexate est 3 à 5 fois plus faible que celle de la molécule originale. La demi-vie du méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures chez les patients traités pour un psoriasis, une polyarthrite rhumatoïde et lors d'un traitement antinéoplasique à faible dose (moins de 30 mg/m²). Chez les patients qui reçoivent du méthotrexate à doses élevées, la demi-vie varie entre 8 et 15 heures.

Elimination.

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination ; elle dépend de la dose et de la voie d'administration. Lors d'une administration I.V., 80 à 90 % de la dose administrée sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée en 24 heures. Dix pour cent ou moins de la dose administrée sont éliminés par la bile. Il est possible qu'il existe une recirculation entéro-hépatique du méthotrexate.

L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire active. Une élimination non linéaire due à une saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients atteints de psoriasis avec des doses comprises entre 7,5 et 30 mg. Une diminution de la fonction rénale ainsi que l'administration simultanée de médicaments qui subissent également une sécrétion tubulaire (par exemple, les acides organiques faibles), peuvent fortement augmenter le taux sérique de méthotrexate.

Il existe une très bonne corrélation entre la clairance du méthotrexate et celle de la créatinine endogène. La clairance du méthotrexate varie fortement et est normalement réduite lors d'administration de doses élevées. On a démontré qu'un ralentissement de la clairance est l'un des principaux facteurs responsables de la toxicité du méthotrexate. La toxicité du méthotrexate dans le tissu normal dépendrait plutôt de la durée d'exposition que du pic atteint. Si le patient présente une élimination ralentie en raison d'une fonction rénale compromise, du passage dans un troisième compartiment ou pour toute autre raison que ce soit, le taux sérique de méthotrexate peut rester augmenté pendant une période prolongée. Le risque de toxicité après administration de doses élevées ou lors de ralentissement de l'élimination est réduit par l'administration de folinate calcique pendant la dernière phase de l'élimination du méthotrexate du plasma. Un monitoring pharmacocinétique des taux sériques de méthotrexate peut être utile pour dépister les patients présentant un risque accru de toxicité au méthotrexate; ce monitoring peut aider à adapter la dose d'acide folinique. Les directives pour surveiller les taux sériques de méthotrexate et pour adapter la dose d'acide folinique afin de réduire le risque de toxicité du méthotrexate sont mentionnées à la rubrique 4.2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le méthotrexate a été évalué pour son potentiel carcinogénique dans un certain nombre d'études animales, sans résultats concluants. Bien qu'il existe des preuves que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques au niveau des cellules somatiques animales et des cellules de la moelle osseuse chez l'homme, la signification clinique demeure incertaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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.

6.2 Incompatibilités

EMTHEXATE pour injection est compatible avec les solutions suivantes : glucose dans solution de Ringer lactate, glucose dans solution de Ringer, glucose dans chlorure de sodium, glucose dans eau, solution de Ringer lactate (solution de Hartmann), chlorure de sodium.

EMTHEXATE s'est avéré incompatible avec la cytarabine, le fluorouracile et le phosphate sodique de prednisolone ; son incompatibilité avec le fluorouracile a cependant été remise en question. Un mélange de méthotrexate sodium avec de la cytarabine et du succinate sodique d'hydrocortisone dans divers liquides de perfusion s'est montré visuellement compatible pendant au moins 8 heures à 25°C, bien qu'une précipitation soit survenue après conservation de plusieurs jours.

6.3 Durée de conservation

- EMTHEXATE 2,5 mg/ml, 5 mg : 24 mois
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 50 mg : 24 mois
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 500 mg : 24 mois
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 1000 mg : 24 mois
- EMTHEXATE 100 mg/ml, 5000 mg : 30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 1, 10, 12 ou 25 flacons contenant 2 ml de solution (2,5 mg/ml) = 5 mg de méthotrexate

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Les individus en contact avec des agents anticancéreux ou travaillant dans des zones où ces produits sont utilisés peuvent être exposés à ces agents via l'air ou par contact direct avec des objets contaminés. Les effets potentiels sur la santé peuvent être réduits en respectant les procédures institutionnelles, les directives publiées et les réglementations locales pour la préparation, l'administration, le transport et l'élimination des médicaments dangereux. Il existe à ce sujet plusieurs directives, mais il n'y a pas d'unanimité quant à la question de savoir si toutes les procédures recommandées dans ces directives sont nécessaires ou appropriées.

Les femmes enceintes doivent éviter de manipuler accidentellement ce produit.

EMTHEXATE solution injectable est une solution prête à l'emploi. Cette solution peut 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.

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

Des doses élevées (plus de 100 mg) peuvent être perfusées sur une plus longue période. Cette période ne peut cependant pas dépasser 24 heures.

Remarque

Etant donné qu'EMTHEXATE ne peut être utilisé que sous contrôle médical strict, il est recommandé de ne pas délivrer en une seule fois plus que la quantité nécessaire pour un traitement de 7 jours.

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

TEVA PHARMA BELGIUM S.A.
Laarstraat 16
2610 Wilrijk

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

En Belgique:

- 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

Au Luxembourg :

- EMTHEXATE 2,5 mg/ml, 5 mg: 2009010015
 - 1 x 1 flacon (2 ml) : 0500946
 - 1 x 10 flacon (2 ml) : 0500963
 - 1 x 12 flacon (2 ml) : 0500977
 - 1 x 25 flacon (2 ml) : 0500981
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 50 mg: 2009010017
 - 1 x 1 flacon (2 ml) : 0501019
 - 1 x 25 flacon (2 ml) : 0501022
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 500 mg: 2009010017
 - 1 x 1 flacon (20 ml) : 0501036
 - 1 x 10 flacon (20 ml) : 0501053
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 1000 mg: 2009010017
 - 1 x 1 flacon (40 ml) : 0501067
 - 1 x 10 flacon (40 ml) : 0501071
- EMTHEXATE 100 mg/ml, 5000 mg: 2009010016
 - 1 x 1 flacon (50 ml) : 0500994
 - 1 x 10 flacon (50 ml) : 0501005

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

A. Date de première autorisation :

- EMTHEXATE 2,5 mg/ml, 5 mg: 26/01/1993
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 50 mg: 21/01/1986
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 500 mg : 21/01/1986
- EMTHEXATE 25 mg/ml, 1000 mg : 21/01/1986
- EMTHEXATE 100 mg/ml, 5000 mg : 21/01/1986

B. Date de dernier renouvellement : 13/07/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 12/2024.