

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nordimet 7,5 mg solution injectable en stylo prérempli
Nordimet 10 mg solution injectable en stylo prérempli
Nordimet 12,5 mg solution injectable en stylo prérempli
Nordimet 15 mg solution injectable en stylo prérempli
Nordimet 17,5 mg solution injectable en stylo prérempli
Nordimet 20 mg solution injectable en stylo prérempli
Nordimet 22,5 mg solution injectable en stylo prérempli
Nordimet 25 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 25 mg de méthotrexate.

Nordimet 7,5 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 7,5 mg de méthotrexate dans 0,3 ml.

Nordimet 10 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 10 mg de méthotrexate dans 0,4 ml.

Nordimet 12,5 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 12,5 mg de méthotrexate dans 0,5 ml.

Nordimet 15 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 15 mg de méthotrexate dans 0,6 ml.

Nordimet 17,5 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 17,5 mg de méthotrexate dans 0,7 ml.

Nordimet 20 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 20 mg de méthotrexate dans 0,8 ml.

Nordimet 22,5 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 22,5 mg de méthotrexate dans 0,9 ml.

Nordimet 25 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 25 mg de méthotrexate dans 1 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide de couleur jaune ayant un pH compris entre 8,0 et 9,0 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nordimet est indiqué dans le traitement de :

- la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes,
- les formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique active et sévère en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes candidats à un traitement systémique, et le rhumatisme psoriasique sévère chez les patients adultes,
- l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes chez les patients adultes, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le méthotrexate ne doit être prescrit que par un médecin expérimenté dans l'utilisation du méthotrexate et disposant d'une parfaite connaissance des risques liés au traitement par le méthotrexate.

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

Mise en garde importante concernant la posologie de Nordimet

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique active, du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la maladie de Crohn nécessitant une seule dose par semaine, Nordimet ne doit être utilisé qu'une fois par semaine. Un mauvais dosage de Nordimet peut entraîner de graves effets indésirables, incluant le décès. Veuillez lire très attentivement le présent paragraphe du RCP.

Lors du passage d'une formulation orale à une formulation sous-cutanée, une réduction de dose peut s'avérer nécessaire en raison de la variabilité de la biodisponibilité du méthotrexate après administration orale.

Une supplémentation en acide folique ou en acide folinique peut être envisagée conformément aux recommandations thérapeutiques actuelles.

La durée totale du traitement est déterminée par le médecin.

Posologie

Posologie chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine, administrés par voie sous-cutanée. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la dose initiale peut être augmentée. Une dose hebdomadaire de 25 mg ne doit habituellement pas être dépassée. Néanmoins, des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la dose doit être progressivement réduite à la plus faible dose d'entretien efficace. Les symptômes peuvent réapparaître après l'arrêt du traitement.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate représente un traitement à long terme.

Posologie chez les patients atteints de psoriasis en plaques et de rhumatisme psoriasique

Il est recommandé d'administrer une dose de test de 5 à 10 mg par voie sous-cutanée une semaine avant le début du traitement afin de détecter d'éventuels effets indésirables idiosyncrasiques. La dose initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine. La posologie doit être augmentée progressivement mais on ne doit généralement pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg de méthotrexate. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut être attendue après 2 à 6 semaines environ. En fonction du tableau clinique et des modifications des paramètres biologiques, la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement sera prise.

Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la dose doit être progressivement réduite à la plus faible dose d'entretien efficace. Dans quelques cas exceptionnels, une dose supérieure à 25 mg peut être cliniquement justifiée mais sans jamais dépasser une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate, faute de quoi la toxicité augmentera considérablement.

Le traitement par le méthotrexate du psoriasis en plaques modéré à sévère et du rhumatisme psoriasique sévère par le méthotrexate représente un traitement à long terme.

Posologie chez les patients adultes atteints de la maladie de Crohn :

Traitement d'induction

25 mg/semaine administrés par voie sous-cutanée.

Lorsque le patient a répondu de manière adéquate au traitement combiné, il convient de diminuer progressivement les corticostéroïdes. Une réponse au traitement est attendue après 8 à 12 semaines.

Traitement d'entretien

15 mg/semaine administrés par voie sous-cutanée, en monothérapie, si le patient est en rémission.

Populations particulières

Personnes âgées

Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients âgés en raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale, ainsi que de la diminution des réserves de folates liée au vieillissement (voir rubriques 4.4, 4.5, 4.8 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.3 et 4.4). La dose doit être adaptée comme suit :

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le méthotrexate doit être administré avec beaucoup de précautions, voire évité, chez les patients présentant ou ayant présenté une maladie hépatique, en particulier si elle est liée à l'alcool. Le méthotrexate est contre-indiqué si les taux de bilirubine sont supérieurs à 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les patients présentant un troisième secteur (épanchements pleuraux, ascite)

Etant donné que la demi-vie du méthotrexate peut se trouver prolongée jusqu'à 4 fois la durée normale chez les patients qui présentent un troisième secteur, une réduction de dose ou, dans certains cas, l'arrêt de l'administration de méthotrexate peuvent s'avérer nécessaires (voir rubriques 5.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Posologie chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans atteints de formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique

La dose recommandée est de 10 à 15 mg/m² de surface corporelle par semaine. Dans les cas d'efficacité insuffisante, la dose hebdomadaire peut être augmentée jusqu'à 20 mg/m² de surface corporelle par semaine. Néanmoins, une augmentation de la fréquence de suivi est indiquée en cas d'augmentation de la dose. L'administration parentérale est limitée à l'injection par voie sous-cutanée. Les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique doivent toujours être référés à un service de rhumatologie spécialisé dans le traitement des enfants et adolescents.

L'innocuité et l'efficacité de Nordimet chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4). Il n'y a pas de données disponibles.

Mode d'administration

Les patients doivent être clairement informés que Nordimet ne doit être administré qu'une fois par semaine. Il est conseillé de définir un jour de la semaine comme « jour de l'injection ».

Nordimet s'administre par voie sous-cutanée (voir rubrique 6.6).

Ce médicament est exclusivement à usage unique. Inspecter visuellement la solution avant usage. Utiliser uniquement si la solution est limpide et exempte de particules.

Eviter tout contact du méthotrexate avec la peau et les muqueuses. En cas de contamination, les zones touchées doivent être rincées immédiatement avec une grande quantité d'eau (voir rubrique 6.6).

Se reporter à la notice pour des instructions sur la manière d'utiliser le stylo prérempli.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère si la bilirubine sérique est supérieure à 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (voir rubrique 4.2).
- Abus d'alcool.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombopénie ou anémie importante.
- Immunodéficience.
- Infections aiguës ou chroniques graves telles que tuberculose et infection par le VIH.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale active avérée.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Vaccination concomitante par des vaccins vivants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être clairement informés que le traitement doit être administré une fois par semaine et non chaque jour. Une administration incorrecte du méthotrexate peut engendrer des effets indésirables graves, y compris des réactions indésirables potentiellement fatales. Le personnel de santé et les patients doivent recevoir des instructions claires.

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

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

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

Il faut éviter tout contact entre méthotrexate et la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, les zones touchées doivent être rincées avec une grande quantité d'eau.

Fertilité et reproduction

Fertilité

Il a été décrit que le méthotrexate pouvait induire une oligospermie, des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée chez l'Homme, pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci. Il provoque une diminution de la fertilité en affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration. Ces effets semblent être réversibles après l'arrêt du traitement.

Tératogénicité – risques pour la reproduction

Le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'Homme. Par conséquent, les risques potentiels d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être discutés avec les patientes de sexe féminin en âge de procréer (voir rubrique 4.6). L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser Nordimet. Si l'on traite une femme en âge de procréer, celle-ci doit utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant les six mois suivant l'arrêt.

Pour des conseils en matière de contraception chez les hommes, voir rubrique 4.6.

Examens et mesures de sécurité recommandés

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

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

Au cours du traitement

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

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

Examen de la cavité buccale et de la gorge à la recherche de modifications des muqueuses

Examen hématologique complet comprenant la numération de formule sanguine et la numération plaquettaire

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

numération sanguine et plaquettaire doivent être étroitement surveillées.

Tests de la fonction hépatique

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

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

Des modifications histologiques, une fibrose et plus rarement une cirrhose hépatique peuvent ne pas être précédées d'anomalies des tests de la fonction hépatique. Certains cas de cirrhose hépatique se développent avec une valeur normale du taux de transaminases. Par conséquent, il convient d'envisager des méthodes de diagnostic non invasives pour surveiller les troubles hépatiques, en plus des tests de la fonction hépatique. Une biopsie hépatique doit être envisagée au cas par cas en tenant compte des comorbidités du patient, de ses antécédents médicaux et des risques associés à la biopsie. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité sont notamment une consommation antérieure excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de maladie hépatique, des antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, un diabète, une obésité et un contact antérieur avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques ainsi qu'un traitement prolongé par le méthotrexate.

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

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

Fonction rénale

La fonction rénale doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses urinaires (voir rubriques 4.2 et 4.3). En cas d'élévation de la créatinine sérique, la dose doit être réduite. Comme le méthotrexate est principalement excrété par voie rénale, une élévation des concentrations sériques pouvant entraîner des effets indésirables sévères peut être attendue en cas d'insuffisance rénale. Lorsque la fonction rénale risque d'être altérée (par exemple chez les patients âgés), un suivi plus étroit est nécessaire. Ceci s'applique en particulier en cas d'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui entraînent des altérations rénales (par exemple AINS) ou sont susceptibles de provoquer des troubles hématopoïétiques. Chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale, l'administration concomitante d'AINS est déconseillée. Une déshydratation peut également potentialiser la toxicité du méthotrexate.

Evaluation du système respiratoire

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

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.

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

Les maladies pulmonaires induites par le méthotrexate ne sont pas toujours totalement réversibles.

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

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

Une prudence toute particulière est requise chez les patients dont la fonction pulmonaire est altérée.

Mesures générales de sécurité

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

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

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

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

Des situations susceptibles d'entraîner une déshydratation, telles que des vomissements, de la diarrhée ou une stomatite, peuvent accroître la toxicité du méthotrexate suite à une élévation de la concentration de la substance active. Dans ce cas, l'administration de méthotrexate doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes.

La diarrhée et la stomatite ulcéreuse peuvent être des effets toxiques et nécessitent l'interruption du traitement, en raison du risque d'entérite hémorragique et de décès dû à une perforation intestinale. En cas d'hématémèse, de coloration noire des selles ou de présence de sang dans les selles, le traitement doit être interrompu.

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.

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

L'utilisation chez les enfants de moins de 3 ans est déconseillée en raison de l'insuffisance des données d'efficacité et d'innocuité disponibles pour cette population (voir rubrique 4.2).

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

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

Des cas d'encéphalopathie et/ou de leucoencéphalopathie ont été signalés chez des patients traités par méthotrexate pour des indications oncologiques et on ne peut pas exclure la survenue de cette pathologie suite à un traitement par méthotrexate pour des indications non oncologiques.

Teneur en sodium

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

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

AINS, y compris acide salicylique

Lors des expériences réalisées chez l'animal, les AINS, y compris l'acide salicylique, ont induit une réduction de la sécrétion tubulaire du méthotrexate et, par conséquent, une augmentation de ses effets toxiques. Néanmoins, lors des études cliniques, lorsque des AINS et de l'acide salicylique étaient administrés de manière concomitante à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucune augmentation des réactions indésirables n'a été observée. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par ces médicaments peut se poursuivre lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose mais uniquement sous surveillance médicale attentive.

Hépatotoxicité

La consommation régulière d'alcool et l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques augmentent la probabilité d'effets hépatotoxiques du méthotrexate. La consommation d'alcool doit être évitée au cours du traitement par méthotrexate.

Les patients qui prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques et hématotoxiques (par exemple léflunomide, azathioprine, sulfasalazine et rétinoïdes) au cours d'un traitement au méthotrexate doivent faire l'objet d'un suivi attentif pour détecter une éventuelle augmentation de la toxicité hépatique.

Médicaments hématotoxiques

L'administration d'autres médicaments hématotoxiques (par exemple métamizole) accroît la probabilité d'effets hématotoxiques sévères du méthotrexate.

Interactions pharmacocinétiques

Il faudra surveiller les interactions pharmacocinétiques entre méthotrexate, médicaments

anticonvulsivants (réduction des concentrations sanguines de méthotrexate) et 5-fluoro-uracile (augmentation du $t_{1/2}$ du 5-fluoro-uracile).

Altérations de la biodisponibilité du méthotrexate

Les salicylés, la phénylbutazone, la phénytoïne, les barbituriques, les tranquillisants, les contraceptifs oraux, les tétracyclines, les dérivés de l'amidopyrine, les sulfamides et l'acide para-aminobenzoïque déplacent le méthotrexate de sa liaison avec l'albumine sérique et augmentent dès lors sa biodisponibilité (augmentation indirecte de la dose).

Le probénécide et les acides organiques faibles sont également susceptibles de diminuer la sécrétion tubulaire du méthotrexate et d'induire une augmentation indirecte de la dose.

Les antibiotiques tels que la pénicilline, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, dans certains cas, diminuer la clairance rénale du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate associée à une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

Des antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non résorbables à large spectre peuvent diminuer l'absorption intestinale du méthotrexate ou interférer avec la circulation entérohépatique par inhibition de la flore intestinale ou suppression du métabolisme bactérien.

La coléstyramine est susceptible d'augmenter l'élimination non rénale du méthotrexate par interruption de la circulation entérohépatique. Un ralentissement de la clairance du méthotrexate doit être envisagé en cas d'association avec d'autres médicaments cytostatiques.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions : l'administration concomitante de méthotrexate et d'oméprazole retarde l'élimination rénale du méthotrexate. En association avec le pantoprazole, une inhibition de l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate s'accompagnant de myalgies et de frissons a été observée chez un patient.

Substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse

En cas de (pré)traitement par des substances susceptibles d'avoir des effets indésirables au niveau de la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine), il faut envisager la possibilité de troubles hématopoïétiques importants.

Métabolisme des folates

L'administration concomitante de médicaments qui induisent un déficit en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole) peut accroître la toxicité du méthotrexate. Une prudence toute particulière est également de mise en cas de déficit en acide folique préexistant.

D'autre part, l'administration concomitante de médicaments contenant de l'acide folinique ou de préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peut diminuer l'efficacité du méthotrexate.

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

Bien que l'association du méthotrexate et de la sulfasalazine peut accroître l'efficacité du méthotrexate suite à l'inhibition par la sulfasalazine de la synthèse d'acide folique et peut dès lors engendrer un risque accru de réactions indésirables, ces dernières n'ont été observées que chez quelques patients isolés au cours de plusieurs études.

Autres médicaments antirhumatismaux

Il n'est pas attendu de toxicité accrue du méthotrexate lors de son utilisation en association avec d'autres médicaments antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine).

Cyclosporine

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

Théophylline et caféine

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

La consommation excessive de boissons contenant de la caféine ou de la théophylline (café, sodas contenant de la caféine, thé noir) doit être évitée pendant le traitement par méthotrexate car l'efficacité du méthotrexate peut se trouver diminuée suite à une interaction potentielle entre méthotrexate et méthylxanthines au niveau des récepteurs de l'adénosine.

Léflunomide

L'administration concomitante de méthotrexate et de léflunomide est susceptible d'accroître le risque de pancytopenie. Le méthotrexate augmente les taux plasmatiques de mercaptopurines. Par conséquent, l'association de ces substances peut nécessiter un ajustement de la dose.

Médicaments immunomodulateurs

En particulier lors d'interventions de chirurgie orthopédique associées à un risque élevé d'infection, l'association de méthotrexate et de médicaments immunomodulateurs doit être utilisée avec prudence.

Radiothérapie

La radiothérapie au cours d'un traitement par le méthotrexate peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous ou des os.

Vaccins

En raison de ses effets potentiels sur le système immunitaire, le méthotrexate est susceptible de fausser les résultats de la vaccination et les résultats d'analyses (procédures immunologiques visant à mesurer la réaction immunitaire). La vaccination concomitante par des vaccins vivants est contre-indiquée lors d'un traitement au méthotrexate (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par méthotrexate, et utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformations associé au méthotrexate et il convient d'exclure avec certitude une grossesse en prenant des mesures appropriées, par exemple un test de grossesse. Pendant le traitement, les tests de grossesse doivent être répétés en cas de nécessité clinique (par exemple suite à une interruption de la contraception). Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées par rapport à la prévention d'une grossesse et à sa planification.

Contraception chez les patients de sexe masculin

On ignore si le méthotrexate est présent dans le sperme. Une génotoxicité du méthotrexate a été démontrée dans des études chez l'animal, ce risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être totalement exclu. Des données cliniques limitées n'indiquent pas de risque accru de malformations ou de fausses couches après exposition du père à de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine). À plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer les risques de malformations ou de fausses couches après exposition du père.

Par mesure de précaution, il est conseillé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs ou à leurs partenaires féminins d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant toute la durée du traitement du patient et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du méthotrexate. Les hommes ne doivent pas donner du sperme pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du méthotrexate.

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour les indications non oncologiques (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient au cours du traitement par méthotrexate et jusqu'à six mois après l'arrêt de celui-ci, il convient d'obtenir un avis médical sur le risque d'effets néfastes pour l'enfant associés au traitement et de réaliser des examens échographiques pour confirmer le développement normal du fœtus.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, tout particulièrement au cours du premier trimestre (voir rubrique 5.3). Le méthotrexate a un effet tératogène démontré chez l'Homme ; des cas de mort fœtale et/ou d'anomalies congénitales ont été rapportés (crâniofaciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités).

Le méthotrexate est un agent tératogène puissant chez l'Homme qui augmente le risque d'avortement spontané, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.

Des avortements spontanés ont été rapportés chez 42,5% des femmes enceintes exposées à un traitement par de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine), comparé à 22,5% chez des patientes atteintes des mêmes pathologies et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.

Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6% des naissances viables chez des femmes exposées à un traitement par de faibles doses de méthotrexate (moins de 30 mg/semaine), comparé à environ 4% des naissances viables chez des patientes atteintes des mêmes pathologies et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate.

Les données relatives à une exposition à des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine pendant la grossesse sont insuffisantes, mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations congénitales sont attendus.

Des grossesses normales ont été décrites lorsque le méthotrexate était arrêté avant la conception.

Allaitement

Comme le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut s'avérer toxique pour le nourrisson, le traitement est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Si son administration pendant l'allaitement est indispensable, l'allaitement doit être arrêté avant le traitement.

Fertilité

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

l'arrêt du traitement.

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

Nordimet a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des symptômes nerveux centraux tels que fatigue et confusion peuvent survenir pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Les réactions indésirables liées au méthotrexate les plus fréquemment observées (très fréquentes) sont des troubles gastro-intestinaux (par ex. stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (par ex. élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline). Les autres réactions indésirables survenant fréquemment (fréquentes) sont leucopénie, anémie, thrombopénie, maux de tête, fatigue, somnolence, pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, ulcères buccaux, diarrhée, exanthème, érythème et prurit.

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

Liste des effets indésirables

Les fréquences sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de sévérité.

Infections et infestations

Peu fréquent : Pharyngite.

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

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Très rare : Lymphome (voir « description » ci-dessous).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Leucopénie, anémie, thrombopénie.

Peu fréquent : Pancytopénie.

Très rare : Agranulocytose, accès sévères de dépression médullaire, syndromes lymphoprolifératifs (voir « Description de certaines réactions indésirables » ci-dessous).

Fréquence indéterminée : Hyperéosinophilie.

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions allergiques, choc anaphylactique, hypogammaglobulinémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Apparition de diabète.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Dépression, confusion.

Rare : Altérations de l'humeur.

Affections du système nerveux

Fréquent : Maux de tête, fatigue, somnolence.

Peu fréquent : Etourdissements.

Très rare : Douleur, asthénie musculaire, paresthésies/hypoesthésies, altérations du goût (goût métallique), convulsions, méningisme, méningite aseptique aiguë, paralysie.

Fréquence indéterminée : Encéphalopathie / Leucoencéphalopathie.

Affections oculaires

Rare : Troubles visuels.

Très rare : Altération de la vision, rétinopathie.

Affections cardiaques

Rare : Péricardite, épanchement péricardique, tamponnade péricardique.

Affections vasculaires

Rare : Hypotension, événements thromboemboliques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Pneumonie, alvéolite / pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie. Les symptômes indiquant la possibilité de graves lésions pulmonaires (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche non productive, essoufflement et fièvre.

Rare : Fibrose pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, essoufflement et asthme bronchique, épanchement pleural.

Fréquence indéterminée : Epistaxis, hémorragie alvéolaire pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit, douleur abdominale.

Fréquent : Ulcères buccaux, diarrhée.

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

Rare : Gingivite.

Très rare : Hématémèse, hématorrhée, mégacôlon toxique.

Affections hépatobiliaires (voir rubrique 4.4)

Très fréquent : Anomalies des tests fonctionnels hépatiques (élévation d'ALAT, d'ASAT, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine).

Peu fréquent : Cirrhose, fibrose et dégénérescence graisseuse du foie, diminution de la sérumalbumine.

Rare : Hépatite aiguë.

Très rare : Insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Exanthème, érythème, prurit.

Peu fréquent : Photosensibilisation, chute des cheveux, augmentation des nodules rhumatismaux, ulcères cutanés, zona, vasculite, éruptions cutanées herpétiformes, urticaire.

Rare : Augmentation de la pigmentation, acné, pétéchies, ecchymoses, vasculite allergique.

Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), modifications pigmentaires accrues au niveau des ongles, paronychie aiguë, furonculose, télangiectasie.

Fréquence indéterminée : exfoliation cutanée / dermatite exfoliative.,

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : Arthralgies, myalgies, ostéoporose.

Rare : Fractures de stress.

Fréquence indéterminée : Ostéonécrose de la mâchoire (secondaire à des syndromes lymphoprolifératifs)

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Inflammation et ulcérations de la vessie, insuffisance rénale, troubles de la miction.

Rare : Insuffisance rénale, oligurie, anurie, troubles de l'équilibre électrolytique.

Fréquence indéterminée : Protéinurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Inflammation et ulcérations du vagin.

Très rare : Perte de libido, impuissance, gynécomastie, oligospermie, troubles des menstruations, écoulement vaginal.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : Fièvre, troubles de la cicatrisation des plaies.

Fréquence indéterminée : Asthénie, nécrose au site d'injection, œdème.

Description de certaines réactions indésirables

Lymphome/ syndromes lymphoprolifératifs

Des cas isolés de lymphome et d'autres syndromes lymphoprolifératifs ont été notifiés, et se sont atténués dans un certain nombre de cas après arrêt du traitement par méthotrexate.

La survenue et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose utilisée et de la fréquence d'administration. Néanmoins, comme des effets indésirables graves sont susceptibles de survenir même à faible dose, un suivi médical régulier et fréquent des patients est indispensable.

Seules de légères réactions cutanées locales (telles que sensation de brûlure, érythème, gonflement, coloration anormale, prurit, démangeaisons importantes, douleur) ont été observées après administration sous-cutanée et ces réactions diminuaient au cours du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage

La toxicité du méthotrexate affecte essentiellement les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal. Les symptômes sont notamment leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopénie, neutropénie, dépression médullaire, mucosite, stomatite, ulcérations buccales, nausées, vomissements, ulcérations gastro-intestinales et hémorragies gastro-intestinales. Certains patients ne présentaient aucun signe de surdosage. Des décès par septicémie, choc septique, insuffisance rénale et anémie aplasique ont été rapportés.

Traitement en cas de surdosage

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

En cas de surdosage massif, une hydratation et une alcalinisation des urines peuvent être nécessaires pour empêcher la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne se sont révélées efficaces pour accélérer l'élimination du méthotrexate. Une clairance efficace du méthotrexate a été observée lors d'hémodialyse aiguë

intermittente à l'aide d'un dialyseur à haut débit.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis en plaques, l'administration d'acide folique ou d'acide folinique permet de réduire la toxicité du méthotrexate (symptômes gastro-intestinaux, inflammation de la muqueuse buccale, chute des cheveux et élévation des enzymes hépatiques) (voir rubrique 4.5). Avant l'administration de produits à base d'acide folique, un contrôle du taux de vitamine B₁₂ est recommandé car l'acide folique peut masquer une carence existante en vitamine B₁₂, plus particulièrement chez les adultes de plus de 50 ans.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs. Code ATC : L04AX03.

Mécanisme d'action

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui appartient à la classe d'agents cytotoxiques appelés antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe ainsi la synthèse de l'ADN. Il n'a pas encore été clairement déterminé si l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique, de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn est due à un effet anti-inflammatoire ou immunosuppresseur et dans quelle mesure l'augmentation induite par le méthotrexate de la concentration extracellulaire d'adénosine au niveau des sites inflammatoires contribue à ces effets.

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude avec des injections hebdomadaires de méthotrexate chez un groupe de patients atteints de maladie de Crohn chroniquement active (malgré au moins trois mois de traitement par la prednisone) a montré que le méthotrexate était plus efficace qu'un placebo en termes d'amélioration des symptômes et de réduction du besoin de prednisone. 141 patients ont été randomisés au hasard selon un rapport de 2/1 pour recevoir du méthotrexate (25 mg par semaine) ou un placebo. Après 16 semaines, 37 patients (39,4%) étaient en rémission clinique dans le groupe méthotrexate, contre 9 (19,4%, p=0,025) dans le groupe placebo. Les patients du groupe méthotrexate ont reçu globalement moins de prednisone et leur score moyen selon l'index d'activité de la maladie de Crohn (CAI, Crohn's Disease Activity Index) était significativement inférieur à celui des patients du groupe placebo (p=0,026 et p=0,002 respectivement) [Feagan et al (1995)].

Une étude portant sur des patients en rémission après 16 à 24 semaines de traitement par 25 mg de méthotrexate a montré qu'une faible dose de méthotrexate permettait de maintenir la rémission. Les patients ont été randomisés au hasard pour recevoir soit du méthotrexate à la dose de 15 mg IM une fois par semaine, soit un placebo pendant 40 semaines. À la 40^e semaine, 26 patients (65%) étaient en rémission dans le groupe méthotrexate et moins de patients ont eu besoin de prednisone suite à une récurrence (28%) comparativement au groupe placebo (39%, p=0,04 et 58%, p=0,01, respectivement) [Feagan et al (2000)].

Les événements indésirables observés lors des études portant sur l'administration de doses cumulées de méthotrexate dans la maladie de Crohn n'ont pas mis en évidence un profil de sécurité du méthotrexate différent de celui déjà connu. Par conséquent, les précautions à prendre lors du traitement de la maladie de Crohn par le méthotrexate sont les mêmes que pour les autres indications rhumatoïdes et non-rhumatoïdes du méthotrexate (voir rubriques 4.4 et 4.6).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le méthotrexate est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Lorsqu'il est administré à faibles doses (7,5 mg/m² à 80 mg/m² de surface corporelle), le méthotrexate a une biodisponibilité moyenne d'environ 70%, mais des variations inter- et intra-individuelles considérables sont possibles (25 à 100%). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. Une biodisponibilité similaire a été démontrée après administration sous-cutanée, intraveineuse et intramusculaire.

Distribution

Environ 50% du méthotrexate est lié aux protéines sériques. Lors de la distribution dans les tissus de l'organisme, des concentrations élevées sont atteintes, en particulier au niveau du foie, des reins et de la rate, sous forme de polyglutamates qui peuvent être retenus pendant des semaines ou des mois. Lorsqu'il est administré à faibles doses, le méthotrexate passe dans les liquides organiques en quantités minimales ; à fortes doses (300 mg/kg de poids corporel), des concentrations comprises entre 4 et 7 µg/ml ont été mesurées dans les liquides organiques. La demi-vie terminale moyenne est de 6 à 7 heures mais présente des variations importantes (3 à 17 heures). La demi-vie peut se trouver prolongée jusqu'à 4 fois sa durée normale chez les patients qui présentent un espace supplémentaire (épanchement pleural, ascite).

Biotransformation

Environ 10% de la quantité de méthotrexate administrée est métabolisée au niveau du foie. Le principal métabolite est le 7-hydroxyméthotrexate.

Élimination

L'excrétion se déroule principalement par voie rénale, essentiellement sous forme non modifiée, par filtration glomérulaire et sécrétion active au niveau des tubules proximaux. Environ 5 à 20% du méthotrexate et 1 à 5% du 7-hydroxyméthotrexate sont éliminés par la bile. On observe un flux sanguin entérohépatique important.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est fortement retardée. On ignore si la présence d'une insuffisance hépatique modifie l'élimination.

Le méthotrexate traverse la barrière placentaire chez le rat et le singe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique réalisées chez la souris, le rat et le chien ont révélé des effets toxiques sous la forme de lésions gastro-intestinales, d'une myélodépression et d'une hépatotoxicité.

Potentiel mutagène et cancérogène

Des études à long terme chez le rat, la souris et le hamster n'ont fourni aucune évidence d'un éventuel potentiel cancérogène du méthotrexate. Le méthotrexate induit des mutations génétiques et chromosomiques *in vitro* et *in vivo*. Un effet mutagène est suspecté chez l'Homme.

Toxicité sur la reproduction

Des effets tératogènes ont été identifiés pour quatre espèces (rat, souris, lapin, chat). Chez le singe

rhésus, aucune malformation comparable à celles observées chez l'Homme n'est survenue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur en carton afin de le protéger de la lumière.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Stylo prérempli

Stylo prérempli avec une seringue de 1 ml en verre de type I munie d'une aiguille en acier inoxydable et d'un embout de piston en caoutchouc chlorobutyle. Les stylos préremplis contiennent 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,7 ml, 0,8 ml, 0,9 ml ou 1,0 ml de solution injectable.

Boîtes contenant 1 stylo prérempli et 1 tampon alcoolisé, coffrets contenant 4 (4 boîtes de 1 ou 1 boîte de 4) stylos préremplis et 4 tampons alcoolisés, coffrets contenant 6 (6 boîtes de 1) stylos préremplis et 6 tampons alcoolisés et coffrets contenant 12 (3 boîtes de 4) stylos préremplis et 4, 6 et 12 tampons alcoolisés respectivement.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le mode de manipulation et d'élimination doit être compatible avec celui des autres préparations cytotoxiques conformément aux exigences locales. Les femmes enceintes faisant partie du personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer le méthotrexate.

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

Nordimet est exclusivement à usage unique et tout reste de solution non utilisé doit être éliminé.

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

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

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1124/057 – 34009 300 750 0 5: NORDIMET 7,5 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (en verre) en stylo prérempli – 0,3 ml – Boîte de 4 (1x4) stylos préremplis + 4 (4x1) tampons (conditionnement multiple). Prix : 48,07 €, CTJ : 1,72 €.

EU/1/16/1124/059 – 34009 300 750 1 2: NORDIMET 10 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (en verre) en stylo prérempli – 0,4 ml – Boîte de 4 (1x4) stylos préremplis + 4 (4x1) tampons (conditionnement multiple). Prix : 51,42 €, CTJ : 1,84 €.

EU/1/16/1124/061 – 34009 300 750 2 9: NORDIMET 12,5 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (en verre) en stylo prérempli – 0,5 ml – Boîte de 4 (1x4) stylos préremplis + 4 (4x1) tampons (conditionnement multiple). Prix : 51,42 €, CTJ : 1,84 €.

EU/1/16/1124/063 – 34009 300 750 3 6: NORDIMET 15 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (en verre) en stylo prérempli – 0,6 ml – Boîte de 4 (1x4) stylos préremplis + 4 (4x1) tampons (conditionnement multiple). Prix : 59,12 €, CTJ : 2,11 €.

EU/1/16/1124/065 – 34009 300 750 4 3: NORDIMET 17,5 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (en verre) en stylo prérempli – 0,7 ml – Boîte de 4 (1x4) stylos préremplis + 4 (4x1) tampons (conditionnement multiple). Prix : 59,12 €, CTJ : 2,11 €.

EU/1/16/1124/067 – 34009 300 750 6 7: NORDIMET 20 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (en verre) en stylo prérempli – 0,8 ml – Boîte de 4 (1x4) stylos préremplis + 4 (4x1) tampons (conditionnement multiple). Prix : 65,81 €, CTJ : 2,35 €.

EU/1/16/1124/069 – 34009 300 750 7 4: NORDIMET 22,5 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (en verre) en stylo prérempli – 0,9 ml – Boîte de 4 (1x4) stylos préremplis + 4 (4x1) tampons (conditionnement multiple). Prix : 65,81 €, CTJ : 2,35 €.

EU/1/16/1124/071 – 34009 300 750 8 1: NORDIMET 25 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (en verre) en stylo prérempli – 1 ml – Boîte de 4 (1x4) stylos préremplis + 4 (4x1) tampons (conditionnement multiple). Prix : 76,65 €, CTJ : 2,74 €.

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

Date de première autorisation : 18 août 2016
Date du dernier renouvellement : 21 juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

18 octobre 2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale.

Remboursé Séc. Soc. à 65%. Agréé Coll.

EXPLOITANT

NORDIC PHARMA – 251 boulevard Pereire – 75017 Paris – Tél : 01 70 37 28 00.

info@nordicpharma.com.

Nordic Pharma utilise des fichiers de données de santé recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance, de l'information médicale et de la qualité des médicaments postérieurement à leur mise sur le marché. Ces données sont conservées pour une durée conforme à la réglementation. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification en contactant info@nordicpharma.com. Vous pouvez également soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données à cette adresse mail : info@nordicpharma.com et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr>) en cas de violation de vos droits. Pour plus d'information rendez-vous sur le site Nordic Pharma (<http://www.nordicpharma.fr>).

Le laboratoire Nordic Pharma s'engage à respecter le charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et son référentiel en vigueur.

Tout collaborateur de Nordic Pharma exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments se tient à la disposition du professionnel de santé pour lui présenter les règles de déontologie appliquées par Nordic Pharma et répondre à ses questions. Chaque professionnel de santé visité a la possibilité d'adresser ses commentaires sur la qualité de l'information dispensée et des pratiques de visites à Nordic Pharma à l'intention du Pharmacien Responsable par courriel (info@nordicpharma.com).

Nordic Pharma et ses collaborateurs exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments sont à votre disposition pour recueillir les règles de visites spécifiques à votre établissement et à votre structure. Vous pouvez également les communiquer directement à info@nordicpharma.com. Nordic Pharma et ses collaborateurs les prendront en compte dans l'exercice de la visite et dans la mesure de leur conformité au référentiel de l'information promotionnelle.

