BROCHURE DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Ce document est diffusé par tous les laboratoires exploitants commercialisant des médicaments à base de **méthotrexate par voie orale**, sous l'autorité de l'ANSM.

Méthotrexate par voie orale – dose hebdomadaire

1 – Objectifs de cette brochure

Ce matériel éducationnel a été préparé pour **sensibiliser les professionnels de la santé et les patients aux risques d'erreurs médicamenteuses du méthotrexate par voie orale suite à l'administration par inadvertance d'une dose quotidienne au lieu de la dose indiquée qui est hebdomadaire.**

Des cas de **surdosage grave**, mettant en jeu le pronostic vital, voire entraînant le décès, ont été rapportés avec les présentations orales de méthotrexate. Ces cas de surdosage sont principalement rapportés chez des patients prenant du méthotrexate pour des indications non oncologiques (c'est-à-dire la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis).

Il est demandé aux médecins, pharmaciens et infirmiers/ères de prendre connaissance de leurs rôles et responsabilités respectives, listés en section 5 de cette brochure, afin de prévenir ce risque d'erreur médicamenteuse.

La compréhension de la posologie hebdomadaire et des instructions d'administration de méthotrexate, **comprimé** doit être vérifiée auprès du patient par au moins deux professionnels de santé : au moment de la prescription et au moment de la délivrance ou de l'administration.

2 – Indications du méthotrexate par voie orale

Le méthotrexate par voie orale est indiqué pour :

- La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)*
- Le psoriasis de l'adulte et le rhumatisme psoriasique
- La polyarthrite rhumatoïde

Il est important de noter que dans certains pays de l'Espace économique européen (EEE), dont fait partie la France, le méthotrexate par voie orale est également approuvé pour un dosage hebdomadaire pour diverses indications oncologiques. Les posologies sont variables selon les protocoles : elles doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

** A l'exception des spécialités IMETH 2,5 mg et 10 mg comprimés.*

3 – Rappels des mentions du RCP concernant le surdosage lié à l'administration quotidienne

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de la santé doit être lu **très attentivement** en parallèle du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du méthotrexate. Les informations concernant ce risque de surdosage dû à

l'administration par inadvertance d'une dose quotidienne au lieu d'une dose hebdomadaire sont mentionnées dans les rubriques *« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.9 Surdosage »* du RCP :

Rubrique 4.4 du RCP

« Le prescripteur doit préciser le jour de la prise sur l'ordonnance.
Le prescripteur doit s'assurer que les patients comprennent bien que les spécialités à base de méthotrexate doivent être prises uniquement une fois par semaine.

Les patients doivent être informés de l'importance de respecter les prises hebdomadaires uniques.

L'attention des patients doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate quotidienne (voir rubrique 4.9) au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où les spécialités à base de méthotrexate doivent être administrées, afin d'éviter toute confusion pouvant entrainer un surdosage accidentel.

Les patients doivent être informés des bénéfices et des risques potentiels liés à l'utilisation du méthotrexate (y compris des signes et des symptômes précoces de toxicité), de la nécessité de consulter rapidement leur médecin en cas d'apparition de ces signes ou symptômes et de la nécessité d'une surveillance étroite, incluant des analyses biologiques périodiques pour contrôler la toxicité du médicament. »

Rubrique 4.9 du RCP

« Des cas de surdosage ont été signalés, parfois fatals, dus à une prise quotidienne erronée (au lieu d'une prise hebdomadaire) de méthotrexate oral. Dans ces cas, les symptômes fréquemment rapportés sont des réactions hématologiques et gastro-intestinales comme, par exemple, une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie, une pancytopénie par aplasie médullaire, une mucite, une stomatite et/ou des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, des ulcérations et/ou un saignement gastro-intestinal.

Des décès par surdosage ont été rapportés : ils sont le plus souvent liés à une septicémie ou un choc septique, une insuffisance rénale ou une aplasie médullaire.

Traitement recommandé

Au vu du caractère du surdosage, le patient peut être au besoin pris en charge par une unité de soins intensifs appropriée. La prise en charge d'un surdosage en méthotrexate consiste en l'administration le plus tôt possible de folinate de calcium (et non d'acide folique). En effet, l'efficacité du folinate de calcium est d'autant plus importante que cette molécule est administrée rapidement. La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium.

En fonction des taux plasmatiques de méthotrexate, une hyperhydratation alcaline peut être nécessaire afin de limiter la précipitation du méthotrexate et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. Un contrôle du pH urinaire devra alors être effectué afin de le maintenir > 7.

L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. Cependant, l'hémodialyse à haut débit et l'hémoperfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate. »

4 - Mesures prises par les laboratoires exploitants

Le méthotrexate est un agent cytotoxique. **L'administration quotidienne au lieu d'une administration hebdomadaire peut entraîner un surdosage, d'évolution grave voire fatale.** Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux toxicités graves. Bien que des mesures de réduction des risques soient déjà en place, des erreurs continuent d'être rapportées.

Pour réduire ces erreurs médicamenteuses, les laboratoires exploitants commercialisant des spécialités à base de méthotrexate par voie orale ont ajouté un **rappel visuel sur l'emballage extérieur et sur le conditionnement primaire** du méthotrexate afin de souligner l'importance de la posologie hebdomadaire.

Ces erreurs médicamenteuses peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement.

Pour réduire les risques d'erreur médicamenteuse, les laboratoires exploitants commercialisant des spécialités à base de méthotrexate par voie orale ne recommandent pas le déconditionnement des comprimés ni l'utilisation des piluliers journaliers.

5 – Rôle des professionnels de santé

Les médecins prescrivant méthotrexate par voie orale doivent :

- **Ecrire des instructions claires sur les prescriptions de méthotrexate** par voie orale :
  - Le dosage,
  - La posologie en mg,
  - Ecrire que la posologie de ce médicament est **d'une fois par semaine,**
  - **Le jour de la semaine où le patient devra prendre ce médicament,**
  - Ne pas utiliser d'abréviations.

- **Revoir attentivement,** à chaque nouvelle ordonnance / renouvellement d'ordonnance **les instructions de prescription et de posologie du méthotrexate avec les patients / membres de la famille / personne aidante** et indiquer le jour spécifique de la semaine où le patient devra prendre le médicament
  - Souligner l'importance de prendre le méthotrexate CONFORMEMENT à la prescription.
  - **Insister sur le danger associé à la prise par inadvertance de doses quotidiennes ou supplémentaires.**
  - Informer le patient que des cas de surdosage ont été signalés, parfois fatals, dus à une prise quotidienne erronée (au lieu d'une prise hebdomadaire) de méthotrexate oral.
  - **Demander aux patients de répéter les instructions** relatives à la prise de méthotrexate par voie orale.
  - S'assurer de la bonne compréhension par le patient des modalités de prise.

- Lors de chaque consultation, **le médecin doit évaluer si la situation du patient** (par exemple, son état mental, ses conditions de vie, ses comorbidités, la prise concomitante d'autres médicaments) **est compatible avec une administration faite par le patient lui-même**.

- **S'assurer que les patients sont informés** de l'existence **d'une « carte patient** » et de son rôle. Notamment en cas de transfert des soins qui est une étape vulnérable du traitement ou la carte patient est particulièrement utile.

- **Rappeler aux patients de lire très attentivement la carte patient** incluse dans ou associée à l'emballage extérieur une fois qu'ils recevront leurs médicaments de la pharmacie et de contacter immédiatement leur médecin si des signes et des symptômes de surdosage surviennent.

- **Avoir à disposition la procédure à suivre** et le traitement recommandé **en cas de surdosage** (Réf.: RCP). **L'acide folinique** est indiqué pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'effet des surdoses de méthotrexate administrées par inadvertance.

Les pharmaciens doivent :

- **Vérifier que l'ordonnance mentionne les éléments ci-dessous et les confirmer avec le patient**

    - Le dosage,
    - La posologie en mg,
    - **Vérifier** que la posologie de ce médicament est **d'une fois par semaine,**
    - **Le jour de la semaine où le patient devra prendre ce médicament,**
    - L'absence d'abréviation.

    En cas de non-respect des points ci-dessus, le pharmacien doit contacter le prescripteur.

- **Informer le patient du danger de l'administration quotidienne au lieu de l'administration hebdomadaire.**
    - Souligner l'importance de prendre le méthotrexate CONFORMEMENT à la prescription (insister sur le danger associé à la prise de doses quotidiennes ou supplémentaires).
    - **Demander aux patients de répéter les instructions concernant la prise de méthotrexate par voie orale** pour valider leur compréhension.
    - Faire découvrir, lors de la délivrance du méthotrexate, la « carte patient » au patient, **et remplir avec lui le jour de prise préalablement choisi avec le médecin**.

- **Rappeler aux patients de lire très attentivement la carte patient incluse dans ou associée à l'emballage extérieur et de contacter immédiatement leur médecin si des signes et des symptômes de surdosage surviennent.**

- **Avoir à disposition la procédure à suivre** et le traitement recommandé **en cas de surdosage** (Réf.: RCP). **L'acide folinique** est indiqué pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'effet des surdoses de méthotrexate administrées par inadvertance.

Les infirmiers/ères ou le personnel soignant doivent :

- **Vérifier que l'ordonnance mentionne les éléments ci-dessous et les confirmer avec le patient**
    -
    - Le dosage,
    - La posologie en mg,
    - **Vérifier** que la posologie de ce médicament est **d'une fois par semaine,**
    - **Le jour de la semaine où le patient devra prendre ce médicament,**
    - L'absence d'abréviation.

En cas de non-respect des points ci-dessus, l'infirmier/ère doit contacter le prescripteur.

- **Informer le patient du danger de l'administration quotidienne au lieu de l'administration hebdomadaire.**
  - Souligner l'importance de prendre le méthotrexate comme prescrit (insister sur le danger associé à la prise par inadvertance de doses quotidiennes ou supplémentaires).
  - **Demander aux patients de répéter les instructions concernant la prise de méthotrexate par voie orale** pour valider leur compréhension et **confirmer avec eux le jour de prise qui aura été préalablement écrit par le pharmacien sur la carte patient.**

- **Rappeler aux patients de lire très attentivement la carte patient incluse dans ou associée à l'emballage extérieur une fois qu'ils recevront leurs médicaments de la pharmacie et de contacter immédiatement leur médecin si des signes et des symptômes de surdosage surviennent.**

- **Avoir à disposition la procédure à suivre** et le traitement recommandé **en cas de surdosage** (Réf.: RCP). **L'acide folinique** est indiqué pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'effet des surdoses de méthotrexate administrées par inadvertance.

6 - Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, ou tout risque d'erreur, erreur interceptée, ou erreur avérée sans effet, auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur signalement.social-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

7 - Information médicale et liste des spécialités existantes à base de méthotrexate par voie orale

Pour toute demande d'information complémentaire, nous vous remercions de bien vouloir contacter l'exploitant de l'autorisation de mise sur le marché.

Dénomination	Exploitants de l'Autorisation de Mise sur le Marché
NOVATREX 2,5 mg, comprimé	PFIZER 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris Information médicale : Tél : 01 58 07 34 40 Site internet : www.pfizermedicalinformation.fr
IMETH 2,5 mg, comprimé IMETH 10 mg, comprimé sécable	Nordic Pharma SAS 251 Boulevard Pereire 75017 Paris Information médicale et pharmacovigilance : Tél : 01 70 37 28 00

	Email : pvfrance@nordicpharma.com
IMENOR 2,5 mg, comprimé IMENOR 10 mg, comprimé	Nordic Pharma SAS 251 Boulevard Pereire 75017 Paris Information médicale et pharmacovigilance : Tél : 01 70 37 28 00 Email : pvfrance@nordicpharma.com
METHOTREXATE ACCORD 2,5 mg, comprimé METHOTREXATE ACCORD 10 mg, comprimé	ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS 635 rue de la Chaude Rivière 59000 LILLE Information médicale et pharmacovigilance : Tel : 03.20.40.17.70 (touche 2) Email : pharma-france@accord-healthcare.com
METOTAB 2.5 mg, comprimé METOTAB 10 mg, comprimé sécable	Medac S.A.S 1 rue Croix Barret 69007 Lyon Information médicale et pharmacovigilance : Tel : 04 37 66 14 70 Email : infomed@medac.fr

Veeva Vault

Electronic Certificate

Version:	1 . 0
Document Number:	MED-MTT-0001
Document Name:	Brochure MTX destinée aux professionnels de santé -MTX par voie orale - version 2 - novembre 2024
Country:	France
Product:	Metotab
Type:	Matériel
Sub Type:	Médical
Approved for Distribution Date:	11/21/2024
Expiration Date:	11/15/2026
Material Intent:	Proper use
Branding:	Unbranded
Content Type:	Brochure
Content Purpose:	Educational
Target Audience:	Health Care Professional (HCP)
Method of Dissemination:	Email Website

Certification Statement
We certify that the final electronic form of this material is in accordance with the regulations set forth by the health authority for the country of this document, and is a fair and truthful presentation of the facts about the product.

Role	Signature
Pascale MERMET - Regulatory Approval (p.mermet@medac.fr)	Meaning: As the Regulatory, I approve this document for use. Date: 20-Nov-2024 15:57:52 GMT+0000
Stéphane GIRARD - Ad-hoc Approval (s.girard@medac.fr)	Meaning: As the Responsible Pharmacist, I approve this document for use. Date: 21-Nov-2024 10:33:39 GMT+0000
Pascale MERMET - Sign as Final Signatory (p.mermet@medac.fr)	Meaning: As the Final Signatory, I approve this document for use. Date: 21-Nov-2024 15:41:18 GMT+0000