DONNÉES DE SÉCURITÉ

Contre-indications

METOJECT® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique) ;
- troubles sévères de la fonction hépatique (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP) ;
- alcoolisme ;
- troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min - voir rubriques « Posologie et mode d'administration » du RCP et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ci-dessous) ;
- dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie médullaire, une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie sévère ;
- infections graves, aiguës ou chroniques telles que tuberculose, infection par le VIH ou autres syndromes d'immunodéficience ;
- ulcères de la cavité buccale ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée ;
- grossesse et allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement ») ;
- administration concomitante de vaccins vivants.

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.**

Les patients sous traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée visant à détecter et évaluer le plus tôt possible d'éventuels signes de toxicité ou effets indésirables. Par conséquent, un traitement par méthotrexate doit uniquement être instauré et supervisé par un médecin connaissant bien les traitements par antimétabolites et ayant l'expérience de leur utilisation. Étant donné le risque de réactions toxiques sévères voire fatales, le patient doit être pleinement informé par le médecin des risques encourus et des mesures de sécurité recommandées.

Examens et mesures de sécurité recommandés

Avant l'instauration ou la réintroduction du traitement par le méthotrexate après une période de repos

Numération de la formule sanguine et plaquettes (NFS), enzymes hépatiques, bilirubine, albuminémie, radiographie thoracique et tests de la fonction rénale. Si cela est cliniquement justifié, des examens doivent être pratiqués pour exclure la présence d'une tuberculose ou d'une hépatite.

Pendant le 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 bouche et de la gorge visant à détecter des **modifications des muqueuses.**
- **Numération de la formule sanguine** comprenant la numération différentielle et de plaquettes. L'inhibition de l'hématopoïèse causée par le méthotrexate peut survenir subitement et à des doses habituellement sûres. Toute chute sévère du taux de leucocytes ou de plaquettes impose l'arrêt immédiat du médicament et la mise en place d'un traitement symptomatique approprié. Les patients doivent être incités à signaler tous les signes ou symptômes évocateurs d'une infection. La numération de la formule sanguine et les plaquettes doivent être surveillées étroitement chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments hématotoxiques (léflunomide par exemple).
- **Tests de la fonction hépatique :** le traitement ne doit pas être instauré ou doit être interrompu en cas d'anomalies persistantes ou significatives des résultats des tests de la fonction hépatique, d'autres investigations non invasives d'une fibrose hépatique ou des biopsies hépatiques.

Des élévations transitoires des transaminases jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale ont été observées à une fréquence de 13 % à 20 %. Une élévation persistante des enzymes hépatiques et/ou une diminution de l'albuminémie peuvent indiquer une hépatotoxicité sévère. En cas d'augmentation persistante des enzymes hépatiques, il convient d'envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Les modifications histologiques, la fibrose, et, plus rarement, la cirrhose, peuvent ne pas être précédées d'anomalies des résultats des tests de la fonction hépatique. Il existe des cas de cirrhose dans lesquels les valeurs des transaminases sont normales. Par conséquent, des méthodes diagnostiques non invasives pour la surveillance de l'état hépatique, en plus des tests de la fonction hépatique, doivent être envisagées. La biopsie hépatique doit être envisagée au cas par cas en prenant en compte les comorbidités et les antécédents médicaux du patient et les risques liés à la biopsie. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité comprennent des antécédents de consommation excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents d'hépatopathie, des antécédents familiaux de maladie hépatique héréditaire, le diabète, l'obésité, une exposition antérieure à des médicaments ou substances chimiques hépatotoxiques et un traitement de longue durée par le méthotrexate.

D'autres médicaments hépatotoxiques ne doivent être co-administrés *qu'en cas de nécessité absolue* pendant le traitement par le méthotrexate. La consommation d'alcool doit être évitée (voir rubriques « Contre-indications »

et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » du RCP). Une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques doit être effectuée chez les patients recevant de façon concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques.

- Des précautions particulières s'imposent chez les patients atteints de diabète insulinodépendant, car des cas isolés de développement d'une cirrhose sans augmentation des enzymes hépatiques pendant le traitement par le méthotrexate ont été rapportés.
- **La fonction rénale** doit être surveillée par des tests de la fonction rénale et des analyses d'urine (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » du RCP et « Contre-indications » ci-dessus).

  Le méthotrexate étant éliminé essentiellement par voie rénale, une élévation des concentrations sériques pouvant entraîner des effets indésirables sévères peut être attendue en cas de troubles de la fonction rénale.

  La surveillance doit être plus fréquente chez les patients dont la fonction rénale peut être altérée (par exemple chez les sujets âgés). Cette précaution s'impose en particulier en cas d'administration concomitante de médicaments qui affectent l'élimination du méthotrexate, qui provoquent une atteinte rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple) ou qui sont susceptibles de diminuer l'hématopoïèse. La déshydratation peut également majorer la toxicité du méthotrexate.
- Évaluation de l'**appareil respiratoire :** il convient de surveiller l'apparition des symptômes d'une insuffisance respiratoire et si nécessaire, de pratiquer des tests de la fonction pulmonaire. Une affection pulmonaire doit être diagnostiquée rapidement et impose l'arrêt du méthotrexate. L'apparition de symptômes pulmonaires (en particulier une toux sèche non productive) ou d'une pneumopathie non spécifique pendant le traitement par le méthotrexate peut être le signe d'une lésion potentiellement dangereuse et impose l'interruption du traitement et des investigations approfondies. Il existe un risque de pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, souvent associée à une éosinophilie sanguine, et des cas fatals ont été rapportés. Bien que le tableau clinique soit variable, les symptômes typiques de la pneumopathie induite par le méthotrexate sont une fièvre, une toux, une dyspnée, une hypoxémie et la présence d'un infiltrat à la radiographie thoracique ; la présence d'une infection doit être exclue. Les maladies pulmonaires induites par le méthotrexate ne sont pas toujours totalement réversibles. Cette lésion peut survenir à tous les dosages.

  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.
- En raison de ses effets sur le **système immunitaire,** le méthotrexate

peut diminuer la réponse aux vaccinations et modifier les résultats des tests immunologiques. Les patients présentant des infections chroniques inactives (par exemple zona, tuberculose, hépatite B ou C) doivent faire l'objet d'une attention particulière en raison d'une activation possible de l'infection. L'administration de vaccins vivants est contre-indiquée pendant le traitement par le méthotrexate.

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

De rares cas de pancytopénies mégaloblastiques aiguës ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'antagonistes de l'acide folique tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Les dermatites radio-induites et les érythèmes solaires peuvent réapparaître pendant le traitement par le méthotrexate (réaction de rappel). Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver en cas d'administration concomitante de méthotrexate pendant la PUVA thérapie.

L'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients présentant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il convient de surveiller étroitement les signes de toxicité et il peut être nécessaire de diminuer la posologie, ou, dans certains cas, d'arrêter le traitement par le méthotrexate. Les épanchements pleuraux et les ascites doivent être drainés avant l'instauration du traitement par le méthotrexate (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP).

Des diarrhées et une stomatite ulcérative peuvent être des effets toxiques et imposent l'interruption du traitement en raison du risque d'entérite hémorragique et de décès dû à une perforation intestinale.

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.

Dans le psoriasis, le traitement par le méthotrexate doit être limité aux formes modérées à sévères qui ne répondent pas suffisamment aux formes topiques de thérapie, mais uniquement lorsque le diagnostic a été confirmé par biopsie et/ou après une consultation dermatologique.

Des cas d'encéphalopathie/de leucoencéphalite ont été signalés chez des patients en oncologie recevant un traitement par le méthotrexate et la survenue de tels évènements ne peut pas être exclue dans le cas d'un traitement par le méthotrexate dans les indications non oncologiques.

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.

Fertilité et reproduction

Fertilité

Il a été constaté que le méthotrexate pouvait entraîner une oligospermie, un dysfonctionnement menstruel et une aménorrhée chez les humains, pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci, et une altération de la fertilité, affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse durant la période de son administration effets qui semblent être réversibles après l'interruption du traitement.

Tératogénicité – risque inhérent à la reproduction

Le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des malformations fœtales chez les humains. Par conséquent, les risques possibles d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être abordés avec les patientes fertiles (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »). L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser METOJECT®. Si des femmes en âge de procréer sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée.

Pour des conseils sur les méthodes contraceptives masculines, voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité du produit chez cette population (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP).

Excipient à effet notoire : Sodium

METOJECT®, solution injectable en stylo prérempli contient du sodium.

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

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

Protoxyde d'azote

L'utilisation de protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, et conduit à une toxicité accrue telle qu'une myélosuppression sévère imprévisible et 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.

Alcool, médicaments hépatotoxiques, médicaments hématotoxiques

Le risque d'effets hépatotoxiques du méthotrexate est majoré en cas de consommation régulière d'alcool ou d'administration concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Une surveillance particulière s'impose chez les patients recevant simultanément d'autres médicaments hépatotoxiques (léflunomide par exemple). Les mêmes précautions doivent être prises en cas de co-administration de médicaments hématotoxiques (léflunomide, azathioprine, rétinoïdes, sulfasalazine par exemple). L'incidence de pancytopénie et l'hépatotoxicité peuvent être augmentées en cas d'association du léflunomide avec le méthotrexate.

Le risque d'hépatotoxicité est majoré en cas d'administration concomitante de méthotrexate et de rétinoïdes tels que l'acitrétine ou l'étrétinate.

Antibiotiques oraux

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines, le chloramphénicol et les antibiotiques non absorbables à large spectre peuvent interférer avec la circulation entérohépatique par inhibition de la flore intestinale ou suppression du métabolisme bactérien.

Antibiotiques

Les antibiotiques de type pénicillines, glycopeptides, sulfamides, ciprofloxacine et céfalotine peuvent dans certains cas diminuer la clairance du méthotrexate, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques du méthotrexate et une toxicité hématologique et gastro-intestinale.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Le méthotrexate se lie aux protéines plasmatiques et il peut être déplacé par les autres médicaments liés aux protéines tels que les salicylés, les hypoglycémiants, les diurétiques, les sulfamides, les diphénylhydantoïnes, les tétracyclines, le chloramphénicol et l'acide p-aminobenzoïque et les anti-inflammatoires acides, ce qui peut entraîner une toxicité accrue en cas d'administration concomitante.

Probénécide, acides organiques faibles, pyrazolés et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le probénécide, les acides organiques faibles tels que les diurétiques de l'anse et les pyrazolés (phénylbutazone) peuvent diminuer l'élimination du méthotrexate et des concentrations sériques plus élevées sont susceptibles de majorer la toxicité hématologique. La toxicité peut également être augmentée en cas d'association de méthotrexate à faible dose et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de salicylés.

Médicaments ayant des effets indésirables sur la moelle osseuse

Il convient de veiller au risque d'altération sévère de l'hématopoïèse en cas de traitement par des médicaments susceptibles d'avoir des effets

indésirables sur la moelle osseuse (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine).

Médicaments entraînant une carence en acide folique

L'administration concomitante de produits qui induisent une carence en acide folique (par exemple sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole) peut majorer la toxicité du méthotrexate. Une prudence particulière est donc recommandée en cas de déficit en acide folique préexistant.

Produits contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique

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.

Autres antirhumatismaux

En général, il n'est pas attendu d'augmentation des effets toxiques du méthotrexate lorsque METOJECT® est co-administré avec d'autres agents antirhumatismaux (par exemple sels d'or, pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine).

Ciclosporine

La ciclosporine 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.

Sulfasalazine

Bien que l'association de méthotrexate et de sulfasalazine puisse potentialiser l'efficacité du méthotrexate et par conséquent augmenter les effets indésirables dus à l'inhibition de la synthèse d'acide folique par la sulfasalazine, ces effets indésirables n'ont été observés que dans de rares cas isolés au cours de plusieurs études.

Mercaptopurine

Le méthotrexate augmente les concentrations plasmatiques de la mercaptopurine. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie en cas d'association de méthotrexate et de mercaptopurine.

Inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole ou le pantoprazole peut provoquer des interactions : la coadministration de méthotrexate et d'oméprazole a retardé l'élimination rénale du méthotrexate. L'association avec le pantoprazole a inhibé l'élimination rénale du métabolite 7-hydroxyméthotrexate et des myalgies et des tremblements ont été observés chez un sujet.

Théophylline

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

Boissons contenant de la caféine ou de la théophylline

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 le méthotrexate.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/ Contraception chez les femmes

Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement par méthotrexate et une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformations associées au méthotrexate et il convient d'exclure toute grossesse avec certitude en prenant des mesures appropriées, par exemple en réalisant un test de grossesse. Pendant le traitement, il convient de faire de nouveaux tests de grossesse si cela est jugé cliniquement pertinent (par exemple après une mauvaise observance de la contraception). Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Contraception masculine

Il n'a pas été déterminé si le méthotrexate est présent dans le sperme. Les études chez l'animal ont mis en évidence une génotoxicité du méthotrexate, de sorte que le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut pas être complètement exclu. Des preuves cliniques limitées n'indiquent pas un risque accru de malformations ou de fausses couches à la suite d'une exposition paternelle au méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine). A plus fortes doses, les données sont insuffisantes pour estimer les risques de malformations ou de fausses couches à la suite d'une exposition paternelle.

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

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour des indications non oncologiques (voir rubrique « Contre-indications »). En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement par méthotrexate et

jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci, une information médicale sur les risques d'effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit être fournie. Des échographies devront également être effectuées afin de confirmer le développement normal du fœtus.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du méthotrexate sur la reproduction, notamment au cours du premier trimestre (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Le méthotrexate s'est avéré tératogène chez les humains; des cas de mort fœtale, des fausses couches et/ou des anomalies congénitales ont été rapportés (par exemple, cranio-faciales, cardiovasculaires, du système nerveux central et des extrémités).

Le méthotrexate est un puissant « tératogène » humain, associé à 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 rapportés chez 42,5 % des femmes enceintes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine), contre un taux de 22,5 % rapporté chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.
- Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6 % des naissances vivantes chez les femmes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, contre approximativement 4 % des naissances vivantes chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.

L'exposition pendant la grossesse à des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine est insuffisamment documentée, mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations congénitales sont attendus.

Des cas de grossesses normales ont été rapportés lorsque le méthotrexate était arrêté avant la conception.

Allaitement

Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque de réactions indésirables graves pour le nourrisson allaité, METOJECT® est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique « Contre-indications »). L'allaitement doit par conséquent être interrompu avant et pendant le traitement.

Fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse et peut diminuer la fertilité. Chez les humains, il a été constaté que le méthotrexate pouvait entraîner une oligospermie, un dysfonctionnement menstruel

et une aménorrhée pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci. Dans la plupart des cas, ces effets semblent être réversibles après l'interruption du traitement.

Tératogénicité - risque inhérent à la reproduction

Le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des malformations fœtales chez les humains. Par conséquent, les risques possibles d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être abordés avec les patientes fertiles.

L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser METOJECT®. Si des femmes en âge de procréer sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée.

Pour des conseils sur les méthodes contraceptives masculines, voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement ».

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plupart des effets indésirables graves du méthotrexate comprennent : aplasie médullaire, toxicité pulmonaire, hépatotoxicité, toxicité rénale, neurotoxicité, accidents thromboemboliques, choc anaphylactique et syndrome de Stevens-Johnson.

Les effets indésirables du méthotrexate ayant été observés le plus fréquemment (très fréquents) comprennent des affections gastro-intestinales (p. ex. stomatite, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests de la fonction hépatique (p. ex. élévation de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline). Les autres effets indésirables qui surviennent fréquemment (fréquents) sont la leucopénie, l'anémie, la thrombopénie, les céphalées, la fatigue, la somnolence, la pneumonie, l'alvéolite/la pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, les ulcérations buccales, la diarrhée, l'exanthème, l'érythème et le prurit.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables les plus significatifs sont une inhibition du système hématopoïétique et des troubles gastro-intestinaux.

Les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : leucopénie, anémie, thrombopénie.

Fréquence indéterminée : éosinophilie.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, fatigue, somnolence.

Fréquence indéterminée : encéphalopathie/leucoencéphalite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie. Les symptômes indiquant une atteinte pulmonaire potentiellement sévère (pneumonie interstitielle) sont : toux sèche non productive, essoufflement et fièvre.

Fréquence indéterminée : épistaxis, hémorragie alvéolaire pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit, douleurs abdominales.

Fréquent : ulcérations buccales, diarrhées.

Affections hépatobiliaires (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

Très fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique (élévation de l'ALAT, de l'ASAT, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : exanthème, érythème, prurit.

Fréquence indéterminée : exfoliation cutanée/dermatite exfoliative.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

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

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : protéinurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : asthénie, nécrose au point d'injection, œdème.

Description de certains effets indésirables

La survenue et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose utilisée et de la fréquence d'administration. Cependant, des effets indésirables sévères pouvant même survenir à faibles doses, une surveillance régulière et fréquente des patients s'avère indispensable.

Lymphome/syndrome lymphoprolifératif : des cas particuliers de lymphomes et d'autres syndromes lymphoprolifératifs, qui ont diminué dans un certain nombre de cas après l'interruption du traitement par méthotrexate, ont été rapportés.

L'administration sous-cutanée du méthotrexate est bien tolérée localement. Seules des réactions cutanées locales bénignes (telles que sensations de cuisson, érythème, œdème, décoloration, prurit, démangeaisons sévères et douleurs) régressant pendant le traitement, ont été observées.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

Déclaration des effets indésirables

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

Toute erreur avérée ou risque d'erreur doit également être déclaré (prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire notamment).

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.