

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENT·E·S

^{Pr}**NORDIMET®**

Méthotrexate injectable

Solution, 7,5mg/0,3 mL, 10mg/0,4mL, 12,5 mg/0,5mL, 15 mg/0,6mL, 17,5 mg/0,7mL, 20mg/0,8mL, 22,5 mg/0,9mL, 25mg/1mL [chacun correspondant à 25 mg/mL de méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)], dans un stylo auto-injecteur unidose prérempli pour injection sous-cutanée

Stérile

USP

Immunosuppresseur

Nordic Group B.V.

Siriusdreef 41,
Hoofddorp, 2132 WT
Pays-Bas

Importateur/Distributeur
Linepharma International Inc.
402-21, St Clair Ave E,
Toronto, ON M4T 1L9
Canada

Date d'approbation:

2025-05-01

Numéro de contrôle de la présentation: 293317

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7. Mises en garde et précautions, Peau	2025/05
--	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.....	4
1. Indications.....	4
1.1. Enfants.....	4
1.2. Personnes âgées.....	4
2. Contre-indications	4
3. Encadré sur les Mises en garde et précautions importantes.....	5
4. Posologie et administration.....	5
4.1. Considérations posologiques	5
4.2. Dose recommandée et modification posologique	6
4.4. Administration.....	8
4.5. Dose oubliée.....	8
5. Surdose	8
6. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage.....	9
7. Mises en garde et précautions.....	9
Généralités	10
Carcinogenèse et génotoxicité	11
Conduite de véhicules et utilisation de machines.....	11
Gastro-intestinal.....	11
Hématologique.....	11
Hépatique/biliaire/pancréatique	12
Immunitaire	14
Surveillance et tests de laboratoire.....	14
Neurologique.....	16
Rénal.....	17
Santé reproductive	17
Respiratoire	18
Peau.....	19
7.1. Populations particulières.....	19
7.1.1. Grossesse.....	19
7.1.2. Allaitement.....	20
7.1.3. Enfants	20
7.1.4. Personnes âgées.....	20

8. Effets indésirables.....	21
8.1. Aperçu des effets indésirables	21
8.4. Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	23
8.5. Effets indésirables observés après la mise en marché.....	23
9. Interactions médicamenteuses.....	24
9.1. Interactions médicamenteuses graves.....	24
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.3. Interactions médicament-comportement.....	24
9.4. Interactions médicament-médicament.....	25
9.5. Interactions médicament-aliment.....	29
9.6. Interactions médicament-herbes médicinales.....	29
9.7. Interactions entre le médicament et les tests de laboratoire.....	29
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
10.1. Mode d'action	29
10.2. Pharmacodynamie.....	30
10.3. Pharmacocinétique	30
11. Conservation, stabilité et mise au rebut	31
12. Particularités de manipulation du produit	32
Partie 2: Renseignements scientifiques.....	33
13. Renseignements pharmaceutiques	33
14. Essais cliniques	34
15. Microbiologie	34
16. Toxicologie non clinique.....	34
Renseignements destinés aux patient·e·s	35
Mode d'emploi de NORDIMET® stylo auto-injecteur pour auto-injection.....	47

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

NORDIMET (méthotrexate injectable) est indiqué comme un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) pour le traitement des affections suivantes lorsque les interventions thérapeutiques habituelles ont échoué :

- Polyarthrite rhumatoïde (PR) active sévère invalidante chez les patients adultes
- Psoriasis grave invalidant/arthritis psoriasique chez les patients adultes

En ce qui concerne le traitement du psoriasis, NORDIMET ne devrait être employé que dans les cas de psoriasis grave, récalcitrant et invalidant chez les adultes qui ne répondent pas adéquatement aux traitements habituels, et seulement lorsque le diagnostic a été posé à la suite d'une consultation avec un dermatologue.

Restrictions d'utilisation

NORDIMET n'est pas indiqué pour le traitement des maladies néoplasiques.

1.1. Enfants

Enfants (< 18 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les individus plus âgés. En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folate au sein de cette population, il est préférable d'administrer des doses relativement faibles et de surveiller étroitement ces patients pour tout signe d'intoxication précoce.

2. Contre-indications

NORDIMET est-contre-indiqué chez:

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage](#).
- Les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, y compris une insuffisance rénale terminale avec et sans dialyse (voir [4.2. Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#) et [10.3. Pharmacocinétique, Populations et affections particulières](#)).
- Grossesse: le méthotrexate peut causer la mort fœtale, l'embryotoxicité, l'avortement ou des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [7. Mises en garde et précautions, Santé reproductive: Potentiel féminin et masculin, Risque tératogène](#) et [7.1.1. Femmes enceintes](#)).
- Les femmes aptes à procréer ne devraient pas amorcer un traitement par méthotrexate jusqu'à ce que la grossesse soit exclue et devraient être bien informées des risques importants sur le fœtus si elles deviennent enceintes durant le traitement. La grossesse

devrait être évitée lorsqu'un des partenaires reçoit du méthotrexate (voir [7. Mises en garde et précautions, Santé reproductive: Potentiel féminin et masculin](#)).

- Mères qui allaitent: En raison du risque important de réactions indésirables chez les nourrissons allaités (voir [7.1.2. Allaitement](#)).
- Les patients ayant des problèmes d'alcoolisme, de maladie du foie causées par l'alcoolisme ou de tout autre maladie chronique du foie (voir [7. Mises en garde et précautions, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire (voir [7. Mises en garde et précautions, Immunitaire](#)).
- Les patients atteints de dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une anémie sévère (voir [7. Mises en garde et précautions, Hématologie](#)).
- Avec une anesthésie par protoxyde d'azote (voir [7. Mises en garde et précautions, Rénal](#) et [9.4. Interactions médicament-médicament](#))

3. Encadré sur les Mises en garde et précautions importantes

NORDIMET ne devrait être prescrit que par des professionnels de la santé possédant les connaissances et de l'expérience en matière de traitement immunosuppresseur en raison de la possibilité de réactions toxiques sévères (voir [7. Mises en garde et précautions, Généralités](#)).

Il a été rapporté que le méthotrexate provoque la mort fœtale et/ou d'autres anomalies congénitales (voir [7. Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel féminin et masculin](#) et [7.1.1 .Femmes enceintes](#)). Par conséquent, l'utilisation est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer jusqu'à ce que la grossesse soit exclue et chez les femmes enceintes (voir [2. Contre-indications](#)).

NORDIMET doit être administré **une fois par semaine seulement**. Les erreurs de posologie lors de l'emploi de NORDIMET (méthotrexate injectable) peuvent entraîner de graves réactions indésirables, voire la mort.

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

Les patients doivent être clairement informés que le traitement doit être administré **une fois par semaine** et non tous les jours. Une administration incorrecte du méthotrexate peut entraîner des réactions indésirables graves, voire potentiellement mortelles.

Les produits médicamenteux parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules et de décoloration avant l'administration.

L'élimination du méthotrexate est ralentie chez les patients présentant une distribution liquidienne dans le troisième espace (ascites, épanchement pleural). Ces patients nécessitent un suivi minutieux

en matière de toxicité, auquel cas une réduction de la dose ou l'interruption du traitement au méthotrexate seraient indiquées.

Pendant les doses initiales ou variables, ou pendant les périodes de risque accru de taux sanguins élevés de méthotrexate (par exemple, déshydratation), une surveillance plus fréquente peut également être indiquée.

Lors du passage de l'administration orale à l'administration sous-cutanée, une réduction de la dose peut être nécessaire, en raison de la biodisponibilité variable du méthotrexate après administration orale.

Utiliser une autre formulation de méthotrexate pour une posologie alternative chez les patients qui nécessitent une administration orale, intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, intrathécale, des doses inférieures à 7,5 mg par semaine, des doses supérieures à 25 mg par semaine, des schémas thérapeutiques à forte dose ou des ajustements posologiques de moins de 2,5 mg par incréments.

Une supplémentation en acide folique ou en acide folinique peut être envisagée conformément aux directives thérapeutiques en vigueur.

La durée globale du traitement est décidée par le professionnel de la santé.

4.2. Dose recommandée et modification posologique

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Schéma posologique de départ recommandé pour méthotrexate: 7,5 mg, **une fois par semaine**.

Selon l'activité individuelle de la maladie et le seuil de tolérance du patient, la dose initiale peut être augmentée de manière graduelle de 2,5 mg par semaine pour obtenir une réponse clinique optimale. Une dose hebdomadaire de 25 mg ne devrait pas être dépassée. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier une suppression de la moelle osseuse.

La réponse au traitement débute généralement dans un délai de 3 à 6 semaines et l'état des patients peut continuer à s'améliorer durant encore 12 semaines ou plus. Lors de l'atteinte du résultat thérapeutique voulu, le schéma posologique devrait être réduit graduellement à la dose d'entretien efficace la plus faible possible.

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

Psoriasis/arthritis psoriasique

Schéma posologique de départ recommandé pour méthotrexate: 7,5 mg, **une fois par semaine**.

La dose peut être progressivement augmentée de 2,5 mg par semaine pour obtenir une réponse clinique optimale. Une dose hebdomadaire de 25 mg de méthotrexate ne doit pas être dépassée. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, en particulier une suppression de la moelle osseuse.

Lorsqu'une réponse clinique optimale est obtenue, le schéma posologique devrait être réduit à la quantité la plus petite de ce médicament pour la plus grande période de repos. L'utilisation de NORDIMET pourrait permettre le retour aux traitements topiques conventionnels, ce qui devrait être encouragé.

Populations particulières

Insuffisance rénale

NORDIMET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir [2. Contre-indications](#)). Le méthotrexate est excrété en grande partie par les reins. Par conséquent, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir l'accumulation du médicament. La table ci-dessous fournit les doses de départ recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster davantage la posologie en raison de la grande variabilité pharmacocinétique entre les sujets.

Tableau 1: Ajustements de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	% de la dose normale à administrer
≥ 90	100 %
60-89	75 %
30-59	50 %
< 30	Nordimet ne doit pas être utilisé

Insuffisance hépatique

NORDIMET est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une maladie alcoolique du foie ou d'une autre maladie chronique du foie (voir [2. Contre-indications](#)). Les patients souffrant d'obésité, de diabète, de fibrose hépatique ou de stéatohépatite présentent un risque accru de lésion hépatique et de fibrose secondaire au méthotrexate, et doivent être surveillés de près.

Distribution liquidienne dans le troisième espace (épanchements pleuraux, ascites)

La demi-vie du méthotrexate peut être prolongée jusqu'à 4 fois la durée normale chez les patients possédant une distribution liquidienne dans le troisième espace. Ces patients nécessitent une surveillance accrue de la toxicité et une réduction de la dose. Dans certains cas, l'arrêt de l'administration du méthotrexate peut être nécessaire (voir [7. Mises en garde et précautions, Généralités](#)).

Enfants (< 18 ans): Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique.

Personnes âgées (> 65 ans): Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients gériatriques en raison d'une diminution de la fonction hépatique et rénale, ainsi que des réserves réduites de folates qui surviennent avec l'âge. Ces patients devraient être surveillés étroitement pour déceler tout signe précoce de toxicité. Voir le [Tableau 1](#) pour les doses réduites chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

4.4. Administration

NORDIMET est un stylo auto-injecteur prérempli unidose à usage sous-cutané **une fois par semaine**. NORDIMET doit être administré dans l'abdomen ou la cuisse.

Normalement, le méthotrexate est administré par le professionnel de la santé. Le professionnel de la santé traitant peut, dans certains cas où il le juge approprié, déléguer l'administration sous-cutanée au patient lui-même ou au soignant. Dans ces cas, les patients ou soignants doivent recevoir une formation adéquate sur comment préparer et administrer correctement NORDIMET. La première injection de NORDIMET devrait tout au moins être administrée sous la surveillance directe d'un professionnel de la santé.

La solution de NORDIMET devrait être de couleur jaunâtre, limpide et sans particules. Inspecter visuellement NORDIMET pour y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration.

4.5. Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de NORDIMET à la date prévue, la dose suivante doit être administrée dès que possible. Toutefois, la dose hebdomadaire totale ne doit pas dépasser 25 mg, une double dose ne doit pas être administrée pour compenser une dose oubliée.

5. Surdose

Interrompre ou réduire l'usage de NORDIMET au moindre signe d'ulcération ou de saignement, de diarrhée, d'éruptions cutanées ou d'une dépression marquée du système hématopoïétique.

La leucovorine est indiquée pour diminuer la toxicité et pour contrecarrer les effets d'un surdosage de méthotrexate administré par erreur. L'administration de leucovorine devrait être effectuée le plus rapidement possible. Plus l'intervalle entre l'administration de méthotrexate et de la leucovorine s'agrandit, moins cette dernière sera efficace pour contrecarrer les effets de la toxicité. La surveillance du taux de méthotrexate sérique est essentielle pour déterminer la dose et la durée optimale de l'administration de la leucovorine.

En cas de surdosage majeur, une hydratation et une alcalinisation urinaire pourraient être indiquées pour prévenir la précipitation du méthotrexate ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Généralement, il n'a pas été prouvé que l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale pouvait améliorer l'élimination du méthotrexate. Cependant, une clairance efficace du méthotrexate a été signalée lors du recours à l'hémodialyse intermittente critique à l'aide d'un dialyseur à haut débit.

Des rapports de cas ont été publiés concernant le recours à un traitement par carboxypeptidase G2 par voie intraveineuse pour accélérer la clairance du méthotrexate en cas de surdosage.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Tableau 2: Formes posologiques, concentration et composition

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution, stylo auto-injecteur unidose prérempli, 7,5 mg/0,3 mL, 10 mg/ 0,4 mL, 12,5 mg/ 0,5 mL, 15 mg/ 0,6 mL, 17,5 mg/0,7 mL, 20 mg/0,8 mL, 22,5 mg/0,9 mL, et 25 mg/1 mL [chacun correspondant à 25 mg/mL de méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)]	• Chlorure de sodium • Hydroxyde de sodium • Eau pour injection

NORDIMET est offert sous forme de stylo auto-injecteur unidose prérempli pour injection sous-cutanée contenant une solution de couleur jaune exempte de particules. NORDIMET a une concentration fixe de 25 mg/mL et est offert comme suit (dans un emballage à code couleur):

- 1 stylo auto-injecteur prérempli de 0,3 ml de solution, contenant 7,5 mg de méthotrexate (gris beige)
- 1 stylo auto-injecteur prérempli de 0,4 ml de solution, contenant 10,0 mg de méthotrexate (vert clair)
- 1 stylo auto-injecteur prérempli de 0,5 ml de solution, contenant 12,5 mg de méthotrexate (bleu clair)
- 1 stylo auto-injecteur prérempli de 0,6 ml de solution, contenant 15,0 mg de méthotrexate (violet)
- 1 stylo auto-injecteur prérempli de 0,7 ml de solution, contenant 17,5 mg de méthotrexate (rose)
- 1 stylo auto-injecteur prérempli de 0,8 ml de solution, contenant 20,0 mg de méthotrexate (rouge)
- 1 stylo auto-injecteur prérempli de 0,9 ml de solution, contenant 22,5 mg de méthotrexate (vert foncé)
- 1 stylo auto-injecteur prérempli de 1,0 ml de solution, contenant 25,0 mg de méthotrexate (jaune)

Stylo auto-injecteur prérempli contenant une seringue en verre de type I de 1 mL avec une aiguille en acier inoxydable fixée et un bouchon-piston en caoutchouc chlorobutyle.

Tous les dosages sont disponibles séparément sous forme de boîte contenant 1 stylo auto-injecteur prérempli et un tampon imbibé d'alcool, et sous forme de cartons d'emballage groupé contenant 4 stylos auto-injecteurs préremplis et 4 tampons alcoolisés.

7. Mises en garde et précautions

Veuillez consulter la section [3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

NORDIMET présente un potentiel de toxicité grave, pouvant être fatal.

Des toxicités fatales ont été signalées en lien avec une administration quotidienne par inadvertance plutôt qu'hebdomadaire. Il faut souligner au patient que la dose recommandée n'est prise qu'une fois par semaine.

Des décès ont été signalés chez des patients utilisant le méthotrexate pour traiter le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. En raison de la possibilité de réactions toxiques importantes, le professionnel de la santé devrait informer le patient des risques encourus et le surveiller étroitement durant le traitement.

Le méthotrexate est souvent employé en milieu clinique en doses presque toxiques entraînant une grave diminution de toutes les composantes cellulaires sanguines.

La fréquence et la sévérité des effets toxiques sont généralement directement proportionnelles à la dose, à la fréquence d'administration ou la durée d'exposition, mais ceux-ci se manifestent, peu importe la dose. Puisque ces effets peuvent survenir à tout moment durant le traitement, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite des patients recevant NORDIMET. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement. Les signes d'ulcération et de saignement gastro-intestinaux, notamment les saignements buccaux, la dépression de la moelle osseuse, principalement la série des globules blancs, et l'alopecie sont des indications de toxicité. Lorsque de telles réactions surviennent, il faut réduire la dose ou cesser le traitement, puis prendre les mesures correctives qui s'imposent. Au besoin, cela peut inclure l'administration de leucovorine calcique et/ou le recours à l'hémodialyse intermittente critique à l'aide d'un dialyseur à haut débit (voir [5. Surdose](#)). La reprise potentielle du traitement par NORDIMET doit être effectuée avec prudence, en tenant compte des besoins futurs en matière de médication et en faisant preuve d'une vigilance accrue pour déceler d'éventuels signes de toxicité.

La toxicité causée par le méthotrexate à la moelle osseuse et à l'épithélium gastro-intestinal ne dépend pas tant de la dose que de la durée de l'exposition de ces organes au médicament et de sa concentration extracellulaire (plasmatique). En ce qui concerne la moelle osseuse et le tractus gastro-intestinal, il a été déterminé que le facteur de temps critique était de 42 heures et que la concentration plasmatique critique était de 2×10^{-8} M. Il faut surpasser ces deux facteurs pour remarquer l'effet toxique sur ces organes. Cette toxicité peut être réduite à l'aide d'une administration appropriée de leucovorine calcique.

Le méthotrexate est éliminé lentement des troisièmes espaces (p. ex., les épanchements pleuraux ou les ascites). Cela entraîne la prolongation de la demi-vie d'élimination plasmatique terminale et une toxicité inattendue. Chez les patients souffrant d'une accumulation de fluide importante dans le troisième espace, il est indiqué de drainer le fluide avant le début du traitement et de surveiller le niveau de méthotrexate plasmatique.

NORDIMET doit être employé avec extrême prudence en présence de débilité.

Le contact cutané et muqueux avec le méthotrexate doit être évité. En cas de contamination, les parties concernées doivent être rincées abondamment avec de l'eau.

Carcinogenèse et génotoxicité

Il n'existe aucune donnée contrôlée sur le risque de néoplasie chez l'humain lors de l'utilisation du méthotrexate. Le méthotrexate a fait l'objet de nombreux tests sur les animaux pour en déterminer le potentiel carcinogène qui ont donné des résultats peu concluants. Bien qu'il ait été prouvé que le méthotrexate pouvait causer des lésions chromosomiques dans les cellules somatiques chez les animaux et les cellules de la moelle osseuse chez l'humain, la portée clinique de ces constatations demeure incertaine (voir [16. Toxicologie non clinique](#)). L'évaluation du potentiel carcinogène du méthotrexate est complexe en raison des données peu probantes contradictoires concernant un risque accru de formation de tumeurs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les avantages devraient être comparés aux risques potentiels avant l'utilisation du méthotrexate seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, particulièrement chez les jeunes adultes.

Lymphome/syndrome lymphoprolifératif: des cas individuels de lymphome et de syndrome lymphoprolifératif ont été signalés, qui pour plusieurs d'entre eux, se sont résorbés lors de la fin du traitement par le méthotrexate.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le méthotrexate peut provoquer des effets indésirables tels que des étourdissements et de la fatigue, qui peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Gastro-intestinal

Si des vomissements, de la diarrhée ou une stomatite entraînant de la déshydratation surviennent, l'usage de NORDIMET devrait être interrompu jusqu'au rétablissement. La diarrhée et la stomatite ulcéreuses nécessitent l'interruption du traitement; autrement, il y a risque d'entérite hémorragique et de décès par perforation de l'intestin. NORDIMET doit être employé avec extrême prudence en présence d'ulcère gastroduodénal ou de colite ulcéreuse.

Une toxicité gastro-intestinale grave et inattendue (parfois fatale) a été signalée avec l'administration concomitante de méthotrexate injectable (généralement à forte dose) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Un traitement par méthotrexate à faible dose devrait être utilisé avec de tels médicaments sous étroite surveillance médicale (voir [9.4. Interactions médicament-médicament](#)).

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): Faire preuve de prudence lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate aux patients traités à l'aide d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) puisque le traitement concomitant de certains IPP comme l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole avec méthotrexate (à forte dose) pourrait accroître et prolonger la concentration sérique du méthotrexate ou de 7-hydroxyméthotrexate, son métabolite associé, ce qui pourrait entraîner une intoxication au méthotrexate (voir [9.4. Interactions médicament-médicament](#)).

Hématologique

NORDIMET pourrait entraîner une dépression médullaire marquée causant l'anémie, l'anémie aplasique, la pancytopénie, la leucopénie, la neutropénie et/ou la thrombocytopénie. NORDIMET

devrait être employée avec prudence chez les patients souffrant d'aplasie médullaire et ayant subi ou subissant une radiothérapie. Chez les patients atteints d'affection maligne ou de détérioration hématopoïétique préexistante, le médicament doit être utilisé avec extrême prudence, voire pas du tout. Durant les essais cliniques contrôlés ayant porté sur la polyarthrite rhumatoïde (n = 128), une leucopénie (GB < 3000/mm³) a été observé chez deux patients, une thrombocytopénie (plaquettes < 1 000 000/mm³) chez six patients et une pancytopenie chez deux patients.

NORDIMET doit être interrompu immédiatement en cas de diminution significative de la numération globulaire. Les patients souffrant de granulocytopenie grave et de fièvre devraient faire l'objet d'un examen immédiatement et recevoir une antibiothérapie à large spectre par voie parentérale.

Une dépression médullaire et une anémie aplasique d'ampleur imprévue (parfois fatale) ont été signalées avec l'administration concomitante de méthotrexate (généralement à forte dose) avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Un traitement à faible dose devrait être utilisé avec de tels médicaments sous surveillance médicale étroite (voir [9.4. Interactions médicament-médicament](#)).

Les premiers signes de ces complications potentiellement mortelles peuvent être: fièvre, maux de gorge, ulcérations de la muqueuse buccale, symptômes grippaux, fort épuisement, épistaxis et dermatorragies. L'utilisation du méthotrexate devrait être immédiatement interrompue si le nombre de cellules sanguines diminue de manière significative.

Hépatique/biliaire/pancréatique

NORDIMET est contre-indiqué chez les patients souffrant d'alcoolisme, de maladie alcoolique du foie ou d'une autre maladie chronique du foie (voir [2. Contre-indications](#)).

NORDIMET comporte un potentiel d'hépatotoxicité aiguë et chronique, en particulier à des doses élevées et en cas de traitement prolongé. Une atrophie hépatique, une nécrose, une cirrhose, des modifications graisseuses et une fibrose périportale ont été rapportées.

Des élévations aiguës des enzymes hépatiques sont fréquemment observées après l'administration du méthotrexate. Il ne s'agit pas d'une raison pour modifier le traitement à l'aide de NORDIMET. Cependant, des anomalies hépatiques persistantes et/ou une diminution de l'albumine sérique peuvent être des indicateurs de toxicité hépatique grave (voir [7. Mises en garde et précautions, Surveillance et tests de laboratoire, Fonction hépatique](#)).

La toxicité chronique peut entraîner la mort; elle se produit généralement à la suite d'un usage prolongé (habituellement deux ans ou plus) et après une dose totale cumulative d'au moins 1,5 grammes.

Le méthotrexate a entraîné la réactivation ou l'aggravation des infections à l'hépatite B et C et, dans certains cas, la mort (voir [7. Mises en garde et précautions, Immunitaire](#)). Certains cas de réactivation du virus de l'hépatite B se sont produits après l'arrêt du traitement au méthotrexate. Des évaluations cliniques et en laboratoire servant à détecter les infections préexistantes aux virus de l'hépatite B et C devraient être effectuées avant d'amorcer un traitement au méthotrexate. L'usage du méthotrexate

n'est pas recommandé chez les patients souffrants d'une infection au virus de l'hépatite B ou C active ou chronique.

Patients atteints de psoriasis: Une biopsie du foie après un usage continu démontre souvent des changements de nature histologique. Des cas de fibrose et de cirrhose ont été signalés. Ces lésions pourraient ne pas être précédées par des symptômes ou une fonction hépatique anormale selon des tests en laboratoire. Dans le cadre des études auprès des patients souffrant de psoriasis, l'hépatotoxicité semblait être le résultat d'une dose totale cumulative et être aggravée par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et l'âge avancé. Aucun taux d'incidence précis n'a été déterminé; le taux de progression et la réversibilité des lésions sont inconnus. Une attention particulière est recommandée en cas de lésions au foie ou de fonction hépatique altérée.

L'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose peut être détectable uniquement par la présence de lésions par biopsie (voir [7. Mises en garde et précautions, Surveillance et tests de laboratoire, Fonction hépatique](#)).

Une fibrose ou une cirrhose modérée mène normalement à l'interruption du traitement; une fibrose légère devrait normalement nécessiter une nouvelle biopsie dans les six mois suivants. Des signes histologiques moins sévères comme une modification des tissus adipeux et une légère inflammation de la porte sont relativement fréquents avant le début du traitement. Bien que ces changements légers ne soient généralement pas suffisants pour éviter ou interrompre l'usage du méthotrexate, il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament.

Polyarthrite rhumatoïde: L'expérience clinique liée aux maladies du foie chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde est limitée, mais les mêmes facteurs de risques seraient attendus. Les tests de fonction hépatique sont également peu fiables pour prédire les changements histologiques au sein de cette population.

Des anomalies persistantes dans les résultats des tests de fonction hépatique peuvent précéder l'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose dans la population polyarthrite rhumatoïde.

Si les résultats de la biopsie du foie présentent de légers changements (I, II ou IIIa sur l'échelle de Roenigk), il est possible de continuer le traitement à l'aide de NORDIMET en effectuant un suivi du patient selon les recommandations énumérées ci-dessous (voir [7. Mises en garde et précautions, Surveillance et tests de laboratoire, Hépatique](#)). Il faudrait cesser l'utilisation de NORDIMET chez tout patient dont les résultats de la fonction hépatique sont constamment anormaux et qui refuse de subir une biopsie du foie ou dont les résultats de biopsie démontrent des changements modérés à sévères (IIIb ou IV sur l'échelle de Roenigk).

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé à la première utilisation du méthotrexate et la durée accrue du traitement ont été mentionnés comme facteurs de risques d'hépatotoxicité.

Il existe une expérience combinée signalée chez 217 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant subi des biopsies du foie avant et pendant le traitement (après une dose cumulative d'au moins 1 500 mg) et chez 714 patients ayant subi une biopsie durant le traitement seulement. Seulement 64 (7 %) cas de fibrose et 1 (0,1 %) cas de cirrhose ont été signalés. Des 64 cas de fibrose, 60 d'entre eux

étaient considérés comme étant légers. La teinture de réticuline est beaucoup plus sensible à la fibrose précoce et son utilisation pourrait être la cause de l'augmentation de ces chiffres. On ignore si une utilisation prolongée pourrait augmenter ces risques.

Immunitaire

NORDIMET devrait être employé avec extrême prudence en présence d'une infection active et est généralement contre-indiqué chez les patients souffrant d'un syndrome d'immunodéficience déclaré ou détecté en laboratoire.

Le méthotrexate peut provoquer la réactivation d'infections chroniques inactives, notamment le zona, tuberculose, hépatite B ou hépatite C (voir [7. Mises en garde et précautions, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

L'immunisation pourrait être inefficace lors de l'administration concomitante d'un traitement au méthotrexate. L'immunisation sous forme de vaccins à virus vivants n'est généralement pas recommandée. Les patients sous méthotrexate doivent éviter tout contact avec les personnes qui ont reçu un vaccin à virus vivant contre la polio pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Des cas d'infections disséminées au virus de la vaccine à la suite d'une immunisation au virus de la variole ont été signalés chez des patients traités au méthotrexate. Des cas d'hypogammaglobulinémie ont rarement été signalés.

Des infections opportunistes pouvant entraîner la mort, particulièrement la pneumonie causée par *Pneumocystis jiroveci*, peuvent survenir durant le traitement avec méthotrexate (voir [7. Mises en garde et précautions, Respiratoire](#)). Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'une pneumonie par *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.

Surveillance et tests de laboratoire

Généralités: Les patients suivant un traitement au méthotrexate devraient être informés des signes et symptômes précoces de toxicité et faire l'objet d'un suivi minutieux afin de détecter les effets toxiques rapidement.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter toute toxicité sur la moelle osseuse, le foie, les poumons, la peau et les reins.

L'évaluation de départ devrait comprendre une formule sanguine complète (FSC) avec numération plaquettaire différentielle, mesure des enzymes hépatiques, mesure de la fonction rénale et une radiographie du thorax. Durant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis, la surveillance de ces paramètres est recommandée : hématologie chaque mois, puis mesure du niveau d'enzymes hépatiques et évaluation de la fonction rénale tous les mois ou deux mois.

Une surveillance plus fréquente est recommandée durant le traitement initial ou en cas de changement de dose lorsque la concentration de méthotrexate dans le sang risque d'être plus élevée (p. ex. en cas de déshydratation).

Hépatique: Des tests de la fonction hépatique devraient être effectués au début du traitement et à intervalles de 4 à 8 semaines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant un traitement au méthotrexate. Le lien entre les résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et

la fibrose ou la cirrhose du foie n'a pas été établie. Des anomalies passagères lors des tests de la fonction hépatique sont fréquemment observées après l'administration de méthotrexate et une modification du traitement au méthotrexate n'est généralement pas nécessaire. Une élévation des enzymes hépatiques est généralement transitoire et asymptomatique et ne semble pas prédictive d'une maladie hépatique ultérieure. Des anomalies hépatiques persistantes et/ou la diminution de l'albumine sérique peuvent être indicateurs d'un signe d'hépatotoxicité sévère et nécessitent un examen.

Les patients souffrant d'obésité, de diabète, de fibrose hépatique ou de stéatohépatite présentent un risque accru de lésion hépatique et de fibrose secondaire au méthotrexate, et doivent être surveillés de près.

Une biopsie de foie prétraitement devrait être effectuée chez les patients avec des antécédents de consommation d'alcool excessive, dont les valeurs de départ de la fonction hépatique étaient anormales ou qui souffrent d'une infection chronique au virus de l'hépatite B ou C. Durant le traitement, une biopsie du foie devrait être effectuée si des résultats de fonction hépatique anormaux sont obtenus de manière continue ou si une diminution de l'albumine sérique est remarquée sous les valeurs normales (dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde bien maîtrisée).

Il est recommandé d'effectuer des tests de détection des lésions et d'évaluation de la fonction hépatique, incluant l'albumine sérique et le temps de prothrombine, chez les patients souffrant de psoriasis plusieurs fois avant l'administration du médicament, bien que ces tests soient indiqués en cas de développement d'une fibrose ou d'une cirrhose. Ces lésions peuvent être détectables uniquement par biopsie.

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

Des augmentations temporaires des transaminases jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez des patients à une fréquence de 13 à 20 %. Une élévation persistante des enzymes hépatiques ou une diminution de l'albumine sérique peuvent être le signe d'une hépatotoxicité sévère. En cas d'augmentation constante des enzymes hépatiques, il convient d'envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement.

Des biopsies hépatiques périodiques sont généralement recommandées pour les patients psoriasiques qui suivent un traitement à long terme. La recommandation habituelle indique d'obtenir une biopsie du foie: 1) avant ou peu après le début du traitement (4 à 8 semaines); 2) après une dose totale cumulative de 1,5 grammes; et 3) après chaque 1 à 1,5 grammes supplémentaires.

Les modifications histologiques, la fibrose et plus rarement la cirrhose du foie peuvent ne pas être précédées d'examen anormal de la fonction hépatique. Il existe des cas de cirrhose où les transaminases sont normales. Par conséquent, des méthodes de diagnostic non invasives pour la surveillance de l'état du foie devraient être envisagées, en plus des tests de la fonction hépatique. La biopsie hépatique devrait être envisagée sur une base individuelle en tenant compte des comorbidités du patient, de ses antécédents médicaux et de ses risques liés à la biopsie. Les facteurs de risque d'hépatotoxicité comprennent une consommation antérieure excessive d'alcool, une élévation persistante des enzymes hépatiques, des antécédents de la maladie du foie, des

antécédents familiaux de troubles hépatiques héréditaires, le diabète, l'obésité et un contact antérieur avec des médicaments ou des produits chimiques hépatotoxiques et un traitement prolongé au méthotrexate.

Respiratoire: Les tests de fonction respiratoire pourraient être utiles en cas de maladie pulmonaire suspectée induite par le méthotrexate, surtout si des mesures de références sont disponibles.

Surveillance du taux sérique: La surveillance du taux de méthotrexate sérique peut considérablement réduire le risque de toxicité et de décès lié au méthotrexate.

La surveillance systématique des niveaux pourrait être bénéfique pour les patients présentant des affections prédisposant à développer des taux de méthotrexate élevés ou prolongés (p. ex., épanchement pleural, ascites, obstruction du tractus gastro-intestinal, traitement antérieur au cisplatine, déshydratation, acidurie et atteinte de la fonction rénale).

Certains patients pourraient présenter un retard de l'élimination du méthotrexate en l'absence de ces affections mentionnés ci-dessus. Il est important d'identifier ces patients dans les 48 heures, puisque la toxicité causée par le méthotrexate pourrait ne pas être réversible si le traitement par leucovorine est administré après plus de 42 à 48 heures.

Selon les conditions mentionnées aux deux paragraphes ci-dessus, la surveillance de la concentration de méthotrexate devrait comprendre l'évaluation du taux de méthotrexate après 24, 48 et 72 heures, ainsi que l'évaluation du taux de diminution de la concentration de méthotrexate (pour déterminer la durée de l'administration de leucovorine).

Neurologique

Des cas de réactions neurologiques sévères allant des maux de têtes à la paralysie, au coma et aux symptômes rappelant un accident vasculaire cérébral ont été signalés majoritairement chez les jeunes et les adolescents recevant un traitement au méthotrexate en combinaison avec la cytarabine.

Encéphalite aiguë et encéphalopathie aiguë: L'administration intraveineuse de méthotrexate peut entraîner une encéphalite/encéphalopathie aiguë d'issue fatale.

Syndrome neurologique aigu: Un syndrome neurologique aigu transitoire a été observé chez les patients dont le régime posologique était élevé. Les manifestations de cette affection neurologique pourraient inclure des troubles comportementaux, des signes sensorimoteurs, comme une cécité transitoire et des réflexes anormaux. La cause exacte est inconnue.

Toxicité pour le système nerveux central (SNC): Après l'utilisation intrathécale du méthotrexate, une toxicité pour le SNC peut survenir. La toxicité sur le SNC peut être classée comme:

- Arachnoïdite chimique se manifestant par des maux de têtes, des maux de dos, une rigidité nucale et de la fièvre;
- Parésie, généralement transitoire, se manifestant par une paraplégie touchant une ou plusieurs racines nerveuses spinales;
- Leucoencéphalopathie chronique se manifestant par de la confusion, de l'irritabilité, de la somnolence, de l'ataxie, de la démence, des convulsions et un coma. Cette condition peut être progressive, voire mortelle.

Leucoencéphalopathie: Des cas de leucoencéphalopathie ont été rapportés suite à l'administration intraveineuse de méthotrexate à des patients ayant subi une irradiation craniospinale. Une

neurotoxicité grave, se manifestant fréquemment par des convulsions généralisées ou focales, a été rapportée avec une fréquence augmentée de manière inattendue chez les patients pédiatriques atteints de leucémie lymphoblastique aiguë traités par méthotrexate intraveineux à dose intermédiaire (1 g/m²). Les patients symptomatiques présentaient généralement une leucoencéphalopathie et/ou des calcifications microangiopathiques lors des études d'imagerie diagnostique. Une leucoencéphalopathie chronique a également été rapportée chez des patients ayant reçu des doses répétées de méthotrexate à forte dose avec un sauvetage en leucovorine, même sans irradiation crânienne. Des cas d'encéphalopathie/leucoencéphalopathie ont été rapportés chez des patients oncologiques ayant reçu de faibles doses (jusqu'à 25 mg/semaine) de traitement par méthotrexate pour la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique. Donc, l'encéphalopathie/leucoencéphalopathie ne peut être exclue dans des indications non oncologiques. L'arrêt du traitement par méthotrexate n'entraîne pas toujours une guérison complète.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP): Des cas de LEMP progressive, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation du méthotrexate. La LEMP est une maladie démyélinisante rare et souvent mortelle attribuée à la présence dans le SNC du virus John Cunningham (JCV) et à sa réactivation chez les personnes dont la fonction immunitaire est affaiblie. Les professionnels de la santé doivent envisager la LEMP chez les patients présentant des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux nouveaux ou qui s'aggravent et doivent prendre les mesures diagnostiques appropriées. Si une LEMP est suspectée, le traitement ultérieur du méthotrexate doit être suspendu. Si la LEMP est confirmée, le méthotrexate doit être définitivement arrêté.

Rénal

Le méthotrexate est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris l'insuffisance rénale terminale avec et sans dialyse (voir [2. Contre-indications](#)).

Le traitement par le méthotrexate chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée devrait être effectué avec extrême prudence et à des doses réduites, puisque la dysfonction rénale peut prolonger l'élimination du méthotrexate (voir [4.2. Dose recommandée et modification posologique](#)).

Le méthotrexate peut entraîner une atteinte rénale qui pourrait provoquer une insuffisance rénale aiguë. La néphrotoxicité est principalement causée par la précipitation de méthotrexate et de 7-hydroxyméthotrexate dans les tubules rénaux. Porter une attention soutenue à la fonction rénale, plus particulièrement à l'adéquation de l'hydratation, à l'alcalinisation de l'urine et aux niveaux de méthotrexate sérique et de créatinine, est essentiel à l'administration du traitement en toute sécurité.

Des néphrites ont été rapportées lors de la co-administration avec une anesthésie par protoxyde d'azote chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde (voir [2. Contre-indications](#) et [9.4. Interactions médicament-médicament](#)).

Santé reproductive

- **Fertilité**

Il a été rapporté que le méthotrexate provoque une altération de la fertilité (chez les femmes et les hommes), une oligospermie, une dysfonction menstruelle et une aménorrhée chez les

humains, pendant le traitement et pour une courte période de temps après l'arrêt du traitement.

- **Risque tératogène**

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour les indications non-oncologiques (voir [2. Contre-indications](#)). Le méthotrexate est un puissant tératogène chez l'humain dont l'exposition en cours de grossesse accroît le risque d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérin et de malformations congénitales (p.ex., crâniofaciales, cardiovasculaires, ou touchant le système nerveux central et les extrémités) (voir [7.1.1. Femmes enceintes](#)). Dans les études sur les animaux, le méthotrexate a démontré une toxicité reproductive, surtout pendant le premier trimestre. Par conséquent, les risques possibles d'effets sur la reproduction, les pertes de grossesses et les malformations congénitales devraient être discuté avec les patients, hommes et femmes, en âge de procréer.

L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser NORDIMET. Lorsque des femmes en âge de procréer sont traitées, il faut s'assurer d'utiliser une méthode de contraception efficace tout au long du traitement et pendant au moins six mois à un an après la fin du traitement avec méthotrexate (voir [7.1.1. Femmes enceintes](#)). Durant le traitement, les tests de grossesse doivent être répétés si cela est cliniquement nécessaire (p. ex., après tout écart de contraception).

On ignore si le méthotrexate est présent dans le liquide séminal. Le méthotrexate s'est avéré être génotoxique dans les études sur les animaux; le risque d'effets génotoxiques sur les spermatozoïdes ne peut donc pas être complètement exclu. Les données sont insuffisantes pour pouvoir estimer le risque de malformations ou de fausses couches découlant d'une exposition paternelle. En guise de mesure préventive, les patients masculins sexuellement actifs ou leurs partenaires féminines sont recommandé d'utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins 6 mois à un an après la fin du traitement par méthotrexate. Les hommes doivent s'abstenir de faire des dons de sperme pendant le traitement et pendant au moins 6 mois à un an après la fin du traitement par méthotrexate.

Si la grossesse survient pendant le traitement avec le méthotrexate ou au cours des six mois à un an suivant l'arrêt du traitement, la patiente doit être avisée des risques d'effets nocifs pour l'enfant en lien avec le traitement. Des examens par ultrasons devraient être effectués pour confirmer le développement normal du fœtus.

Respiratoire

Les maladies respiratoires induites par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, constituent des lésions potentiellement dangereuses qui peuvent survenir en tout temps durant le traitement et qui ont été signalées à doses faibles. Elles ne sont pas toujours complètement réversibles et des décès ont été signalés.

Les symptômes pulmonaires (particulièrement la toux sèche sans expectoration) ou une pneumonie non infectieuse durant le traitement par NORDIMET pourraient être le signe de lésions potentiellement dangereuses et nécessitent l'interruption du traitement de même qu'un examen approfondi. D'autres symptômes typiques peuvent inclure une fièvre, de la toux, de la dyspnée, une

hypoxémie et une infiltration visible sur une radiographie du thorax; la possibilité d'une infection (y compris la pneumonie) doit être écartée. Ces lésions peuvent survenir à n'importe quelle dose.

Les tests de la fonction pulmonaire peuvent être utiles si une maladie pulmonaire induite par le méthotrexate est suspectée, en particulier si des mesures de base sont disponibles.

Des hémorragies alvéolaires ont été rapportées avec le méthotrexate. Cet effet peut également être associé avec une vasculite ou d'autres comorbidités. Des examens rapides doivent être envisagés lorsqu'une hémorragie alvéolaire pulmonaire est suspectée pour confirmer le diagnostic.

Une pneumonie (menant dans certains cas à une insuffisance respiratoire) peut se déclarer. Des infections opportunistes pouvant entraîner la mort, particulièrement la pneumonie causée par *Pneumocystis jiroveci*, peuvent survenir durant le traitement par NORDIMET. Lorsqu'un patient présente des symptômes pulmonaires, la possibilité d'infection par *Pneumocystis jiroveci* doit être envisagée.

Peau

Des réactions dermatologiques sévères et parfois mortelles, incluant la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson, la dermatite exfoliative, la nécrose et l'érythème polymorphe, ont été signalées après l'administration de doses uniques ou multiples de méthotrexate et sont survenues dans les jours suivant l'administration orale, intramusculaire, intraveineuse, ou intrathécale de méthotrexate. Un rétablissement a été rapporté à la suite de l'interruption du traitement.

Seules de légères réactions cutanées locales (telles que sensations de brûlure, érythème, enflure, décoloration, prurit, démangeaisons sévères, douleur) ont été observées lors d'une utilisation sous-cutanée, diminuant au cours du traitement.

Des réactions de photosensibilité, se manifestant par un coup de soleil exagéré, ont été observées chez certaines personnes prenant du méthotrexate. L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV doit être évitée, sauf indication médicale. Les patients doivent utiliser une protection solaire adéquate pour se protéger.

Une aggravation des lésions psoriasiques peut se produire avec une exposition concomitante aux rayons ultraviolets. La radiodermite et l'érythème solaire peuvent être réactivés avec l'usage du méthotrexate.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

NORDIMET est contre-indiqué chez les patientes enceintes (voir [2. Contre-indications](#)). La grossesse doit être évitée si l'un ou l'autre des partenaires reçoit NORDIMET (voir [7. Mises en garde et précautions, Santé reproductive](#)).

Le méthotrexate est un puissant tératogène chez l'humain dont l'exposition en cours de grossesse accroît le risque d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérin et de malformations congénitales.

NORDIMET peut provoquer la mort fœtale, l'embryotoxicité, l'avortement ou des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte. 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 rapporté de 22,5 % chez les patientes compatibles avec la maladie et traitées par des médicaments autres que le méthotrexate. Des malformations congénitales majeures sont survenues chez 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 environ 4 % des naissances vivantes chez des patientes compatibles avec une maladie et traitées avec des médicaments autres que le méthotrexate. Des données insuffisantes sont disponibles pour une exposition au méthotrexate pendant la grossesse supérieure à 30 mg/semaine, mais des taux plus élevés d'avortements spontanés et de malformations congénitales sont attendus.

Le risque d'effets sur la reproduction devrait être discuté avec les patients, hommes et femmes, qui prennent NORDIMET.

Les femmes aptes à procréer ne devraient pas amorcer un traitement par NORDIMET jusqu'à ce que la grossesse soit exclue et devraient être bien informées des risques importants sur le fœtus si elles deviennent enceintes durant le traitement. Tout au long du traitement et pendant au moins six (6) mois à un an après la fin du traitement, une méthode efficace de contraception doit être utilisée. En cours de traitement, il faut répéter les tests de grossesse en fonction des exigences cliniques (p. ex., après tout écart de contraception). Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées en matière de prévention de la grossesse et de planification des naissances.

Lorsque le méthotrexate a été arrêté avant la conception, des grossesses normales ont été rapportées.

7.1.2. Allaitement

Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel. En raison de la possibilité de réactions indésirables sévères au méthotrexate chez les nourrissons allaités, l'usage du méthotrexate est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir [2. Contre-indications](#)). Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant l'administration de NORDIMET.

7.1.3. Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les individus plus âgés (≥ 65 ans). En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folates au sein de cette population, il est préférable d'administrer des doses relativement faibles (voir [4.2. Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#)) et de surveiller étroitement ces

patients pour tout signe d'intoxication précoce.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves du méthotrexate comprennent l'aplasie médullaire, la toxicité pulmonaire, l'hépatotoxicité, la toxicité rénale, la neurotoxicité, les événements thromboemboliques, le choc anaphylactique et le syndrome de Stevens-Johnson. Les détails sont présentés dans [7. Mises en garde et précautions](#).

En général, l'incidence et la gravité des effets secondaires aigus sont reliées à la dose, la fréquence d'administration, ainsi que de la durée d'exposition à un taux de méthotrexate sanguin élevé dans les organes cibles. Toutefois, étant donné que des effets indésirables graves peuvent survenir même à des doses plus faibles, il est indispensable que les patients soient surveillés régulièrement par un professionnel de la santé sur des intervalles rapprochés.

Les effets indésirables du méthotrexate les plus fréquemment observés comprennent des troubles gastro-intestinaux (p. ex., nausées/vomissements (12,5 %), douleurs abdominales (4,3 %), perte d'appétit (2,6 %), dyspepsie (2,4 %) et infections (rhinopharyngite (8,6 %), bronchite (1,3 %) et tests anormaux de la fonction hépatique (p. ex., augmentation des enzymes hépatiques (4,1 %)). Un effet indésirable fréquemment observé est la suppression du système hématopoïétique.

Le Tableau 3 ci-dessous donne un aperçu des effets indésirables observés lors de l'utilisation du méthotrexate.

Tableau 3: Effets indésirables aux médicaments par classe de système d'organes

Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques	Agranulocytose et épisodes d'aplasie médullaire sévère, anémie, troubles lymphoprolifératifs.
Troubles cardiaques	Épanchement péricardique, tamponnade péricardique, péricardite.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges.
Troubles de la vision	Troubles de la vision, rétinopathie, perturbations visuelles.
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, entérite, ulcères gastro-intestinaux, hématomèse, hématorrhée, perte d'appétit, ulcération/stomatite buccale, nausées/vomissements, mégacôlon toxique.
Troubles généraux et affectations au site d'injection	Fatigue, sensation anormale, irritation au site d'injection, sécheresse de la muqueuse, douleur, troubles de la cicatrisation, affectations locales (formation d'un abcès stérile, lipodystrophie) au site d'injection à la suite de l'administration intramusculaire ou sous-cutanée.

Troubles hépatobiliaires	Hépatite aiguë, cirrhose, diminution de l'albumine sérique, fibrose et dégénérescence graisseuse du foie, insuffisance hépatique.
Troubles du système immunitaire	Réactions allergiques, choc anaphylactique, hypogammaglobulinémie.
Infections et infestations	Bronchite, conjonctivite, mastoïdite de l'oreille, rhinopharyngite, herpès buccal, pharyngite, septicémie.
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	Fracture des os du visage.
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques.
Troubles métaboliques et nutritionnels	Anorexie, précipitation du diabète sucré.
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Maux de dos, douleurs musculosquelettiques, ostéoporose, ostéonécrose de la mâchoire (secondaires aux troubles lymphoprolifératifs), polyarthrite rhumatoïde (aggravation).
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiques (incluant les kystes et les polypes).	Lymphome/syndrome lymphoprolifératifs.
Troubles du système nerveux	Douleurs aux racines cervicales, modification du goût (goût métallique), convulsions, maux de tête, méningisme, asthénie musculaire ou paresthésie/hypoesthésie, paralysie et encéphalopathie/leucoencéphalopathie.
Troubles psychiatriques	Confusion, dépression.
Troubles rénaux et urinaires	Azotémie, cystite, dysurie, hématurie, protéinurie, insuffisance rénale, néphropathie sévère, dysfonction urogénitale.
Troubles du système reproducteur et des glandes mammaires	Gynécomastie, inflammation et ulcérations vaginales, trouble du cycle menstruel, impotence, perte de libido, oligospermie, écoulement vaginal.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux, épistaxis, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent liée à l'éosinophilie, épanchement pleural, hémorragie alvéolaire diffuse, pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> , pneumonie, fibrose pulmonaire et symptômes indiquant une lésion pulmonaire potentiellement grave (pneumonie interstitielle): toux sèche sans expectoration, essoufflement et fièvre; essoufflement et asthme bronchique.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Acnée, paronychie aiguë, vascularite allergique, ecchymoses, érythème, exanthème, furonculose, zona, éruptions cutanées herpétiformes, augmentation des changements de la pigmentation des ongles, augmentation des nodules rhumatismaux, syndrome de Stevens-Johnson, télangiectasie, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell),

	augmentation de la pigmentation d'urticaire, photosensibilité, prurit.
Troubles vasculaires	Nécrose des extrémités, hypotension et manifestations thromboemboliques.

8.4. Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les résultats hématologiques et biologiques anormaux sont abordés dans la [section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests de laboratoire](#).

8.5. Effets indésirables observés après la mise en marché

Étant donné que ces réactions sont signalées sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés après la commercialisation du méthotrexate:

Troubles du système sanguin et lymphatique: Anémie mégaloblastique, anémie aplasique, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie, neutropénie, pancytopénie, thrombopénie.

Troubles de la vue: Perte de vision transitoire/cécité.

Troubles gastro-intestinaux: Gingivite, glossite, perforation intestinale, malabsorption, méléna, pancréatite.

Troubles généraux et affectations au site d'injection: Fièvre, nécrose au site d'injection, réactions cutanées locales au site d'injection (telles que sensation de brûlure, décoloration, douleur, enflure), enflure/œdème à des points autres que le site d'injection.

Troubles hépatobiliaires: Anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation des taux d'ALAT, d'ASAT, de phosphatase alcaline et de bilirubine), insuffisance hépatique.

Infections et infestations: Cryptococcose, cystite, infection à cytomégalo virus, grippe, histoplasmosse, nocardiose, péritonite non infectieuse, réactivation de l'hépatite B ou d'une autre infection chronique inactive, sinusite.

Investigations: Augmentation du VGM.

Troubles du système musculo-squelettique, du tissu conjonctif et des os: Ostéonécrose, douleur dans les extrémités, fracture de stress.

Troubles du système nerveux: Vertiges, somnolence.

Grossesse, puerpéralité et périnatalité: Avortement, mort fœtale.

Troubles psychiatriques: Insomnie, altérations de l'humeur.

Troubles rénaux et urinaires: Anurie, troubles de la miction, troubles électrolytiques, inflammation et ulcération de la vessie, oligurie, insuffisance rénale, thrombose veineuse rénale.

Troubles du système reproducteur et des seins: Infertilité, dysfonctionnement urogénital.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: Douleur thoracique, maladie pulmonaire obstructive chronique, dyspnée, hypoxie, douleurs oropharyngées, rhinorrhée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), érythème polymorphe, perte de cheveux, pétéchies, exfoliation cutanée/dermatite exfoliative, ulcère cutané, réactions de photosensibilité.

9. Interactions médicamenteuses

9.1. Interactions médicamenteuses graves

L'emploi d'anesthésie par protoxyde d'azote avec méthotrexate est contre-indiqué (voir [2. Contre-indications](#), [7. Mises en garde et précautions](#), [Rénal](#) et [9.4. Interaction médicament-médicament](#)).

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Le méthotrexate rivalise avec les folates réduits pour le transport actif à travers la membrane cellulaire par le biais d'un processus de transport actif assuré par un seul transporteur. Une altération de la fonction rénale, ainsi que de l'emploi concomitant de médicaments comme les acides organiques faibles qui subissent une sécrétion tubulaire, peut accroître, de façon marquée, les concentrations sériques de méthotrexate. Les études en laboratoire démontrent que le méthotrexate peut être déplacé de l'albumine plasmatique par divers composés, dont les sulfamides, les salicylates, les tétracyclines, le chloramphénicol et la phénytoïne.

9.3. Interactions médicament-comportement

La consommation excessive d'alcool avec NORDIMET est contre-indiquée; la consommation d'alcool peut affecter le métabolisme et augmenter le risque d'effets secondaires graves liés au traitement par le méthotrexate (insuffisance hépatique) (voir [2. Contre-indications](#)). Les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique du méthotrexate n'ont pas été spécifiquement étudiés.

Il est recommandé d'éviter la déshydratation, qui peut augmenter la toxicité de NORDIMET.

Le méthotrexate peut entraîner des effets indésirables comme des vertiges et de la fatigue, ce qui peut altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés ci-dessous sont présentés en fonction des cas rapportés ou des études liées aux interactions médicamenteuses, ou des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction (p. ex. les médicaments énumérés dans les contre-indications).

Tableau 4: Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
5-fluorouracile	É	Augmentation de la $t_{1/2}$ de 5-fluorouracile	La prudence et la surveillance sont de mises.
Amiodarone	É	Lésions cutanées ulcérées induites.	La prudence et la surveillance sont de mises.
Céfalotine	É, ÉC	Peut, dans certains cas, réduire la clairance rénale du méthotrexate, de sorte qu'une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate avec une toxicité hématologique et gastro-intestinale peut survenir.	Il faut faire preuve de précautions lors de l'administration de méthotrexate.
Cholestyramine	É	La cholestyramine augmente l'élimination non rénale du méthotrexate en interrompant la circulation entérohépatique.	La prudence et la surveillance sont de mises.
Ciprofloxacine	T	Le transport tubulaire rénal est diminué par la ciprofloxacine.	L'utilisation de NORDIMET avec ce médicament doit être surveillée attentivement.
Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM)	T	L'utilisation combinée du méthotrexate avec de l'or, de la pénicillamine, de l'hydroxychloroquine ou de la sulfasalazine n'a pas été étudiée et peut augmenter l'incidence des effets indésirables.	La prudence et la surveillance sont de mises.
Diurétiques	É	Une suppression de la moelle osseuse et une diminution des taux de folates ont été décrites lors de l'administration concomitante de triamterène et de méthotrexate.	La prudence et la surveillance sont de mises.

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques comme la sulfonylurée, l'acide aminobenzoïque, les salicylates, la phénylbutazone, la phénytoïne, les sulfamides, certains antibiotiques, dont la pénicilline, la tétracycline, la pristinaamycine, le probénécide et le chloramphénicol.	T	Le méthotrexate est partiellement lié à l'albumine sérique, et la toxicité peut être augmentée en raison du déplacement par d'autres médicaments fortement liés.	Utiliser avec précaution.
Hépatotoxines tels que le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine, les rétinoïdes	É	Une hépatotoxicité a été rapportée pendant le traitement par méthotrexate.	Les patients recevant un traitement concomitant avec du méthotrexate et d'autres agents potentiellement hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés pour détecter un éventuel risque accru d'hépatotoxicité.
Léflunomide	T	Le méthotrexate en association avec le léflunomide peut augmenter le risque de pancytopénie.	La prudence et la surveillance sont de mises.
Mercaptopurine	T	Le méthotrexate augmente les taux plasmatiques de la mercaptopurine.	L'association de NORDIMET et de la mercaptopurine peut nécessiter un ajustement de la dose.
Médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, l'amphotéricine B et la cyclosporine	T	Pourrait théoriquement augmenter la toxicité de NORDIMET en diminuant son élimination.	Utiliser avec précaution.

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Protoxyde d'azote	É	L'utilisation de l'anesthésie au protoxyde d'azote potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme des folates, entraînant une toxicité accrue telle qu'une myélosuppression grave et imprévisible, une stomatite, une neurotoxicité (avec l'administration intrathécale de méthotrexate) et une néphrite (voir 2. Contre-indications et 7. Mises en garde et précautions, Rénal).	En cas de co-administration accidentelle, cet effet peut être réduit par l'utilisation de la leucovorine de secours.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	É, ÉC	Élever et prolonger les taux sériques de méthotrexate, entraînant des décès dus à une toxicité hématologique et gastro-intestinale sévère. Réduire la sécrétion tubulaire du méthotrexate. Augmente la toxicité du méthotrexate.	Les AINS ne doivent pas être administrés avant ou en même temps que des doses élevées de méthotrexate. Il faut faire preuve de prudence lorsque des AINS et des salicylates sont administrés en même temps que le méthotrexate.
Les antibiotiques oraux comme la tétracycline, le chloramphénicol et les antibiotiques à large spectre	É, ÉC	Les antibiotiques oraux peuvent diminuer l'absorption intestinale de méthotrexate ou interférer avec la circulation entéro-hépatique en inhibant la flore intestinale et en supprimant le métabolisme du médicament par les bactéries. La néomycine, la polymyxine B, la nystatine et la vancomycine diminuent l'absorption de NORDIMET, alors que la kanamycine augmente l'absorption de NORDIMET. Le triméthoprim/sulfaméthoxazole a été signalé comme augmentant rarement la suppression de la moelle osseuse chez les patients recevant du méthotrexate injectable, probablement par une diminution de la sécrétion tubulaire et/ou un effet antifolate additif.	Utiliser avec précaution.
Concentré de globules rouges	É	Toxicité accrue résultant probablement de concentrations sériques élevées et prolongées de méthotrexate.	Il convient d'être prudent lorsque des concentrés de globules rouges et NORDIMET sont administrés simultanément.

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Pénicillines et sulfamides	É, ÉC, T	Peut réduire la clairance rénale du méthotrexate; une toxicité hématologique et gastro-intestinale a été observée en association avec le méthotrexate.	Utiliser avec précaution.
Probénécide	T	Le transport tubulaire rénal est également diminué par le probénécide.	L'utilisation du méthotrexate avec ce médicament doit être surveillé attentivement.
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	É, ÉC	Des rapports de cas et des études pharmacocinétiques de population publiées suggèrent que l'utilisation concomitante de certains IPP, tels que l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole, avec le méthotrexate (principalement à forte dose), peut élever et prolonger les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite 7-hydrométhotrexate, entraînant éventuellement des toxicités du méthotrexate. Dans deux de ces cas, un retard dans l'élimination du méthotrexate a été observé lorsque le méthotrexate à forte dose a été co-administré avec des IPP, mais n'a pas été observé lorsque le méthotrexate a été co-administré avec la ranitidine. Cependant, aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec la ranitidine n'a été réalisée.	Faire preuve de prudence lors de l'administration de méthotrexate à forte dose à des patients recevant un traitement par IPP. L'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate à forte dose doit être évitée, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.
Thérapie au psoralène et aux rayons ultraviolets (PUVA)	É	Un cancer de la peau a été signalé chez quelques patients atteints de psoriasis recevant un traitement concomitant de méthotrexate et de thérapie PUVA (méthoxalène et lumière ultraviolette)	La prudence et la surveillance sont de mises.
Radiothérapie	T	Le méthotrexate administré en concomitance avec la radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et d'ostéonécrose.	La prudence et la surveillance sont de mises.
Théophylline	T	Le méthotrexate peut diminuer la clairance de la théophylline.	Les niveaux de théophylline doivent être surveillés en cas d'utilisation simultanée avec le méthotrexate.

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Vitamines comme l'acide folique ou l'acide folinique	ÉC, É, T	Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou ses dérivés peuvent diminuer les réponses au méthotrexate administré par voie systémique. L'acide folique ou l'acide folinique peut réduire les toxicités du méthotrexate telles que les symptômes gastro-intestinaux, la stomatite, l'alopécie et l'élévation des enzymes hépatiques. Les états de carence en folates peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate.	Avant de prendre un supplément de folates, il est conseillé de vérifier le taux de B12, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans, car l'administration de folates peut masquer les symptômes d'une carence en B12.

Légende: É = étude de cas; ÉC = étude clinique; T = théorique

9.5. Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est diminuée par la nourriture et plus particulièrement les produits laitiers. Les interactions entre la nourriture et le méthotrexate administré par voie parentérale n'a pas été établie.

9.6. Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7. Interactions entre le médicament et les tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1. Mode d'action

Le méthotrexate appartient à la classe des agents cytotoxiques appelés antimétabolites. Il agit comme un antagoniste du folate qui inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR) et ultimement la synthèse des purines, bloquant les cellules hautement répliquatives en phase S. Aux doses plus faibles de méthotrexate utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde, l'acide folinique peut réduire les effets secondaires associés au traitement par méthotrexate.

Le méthotrexate démontre une activité immunodépressive. Cela pourrait être causé par l'inhibition de la multiplication des lymphocytes. De plus, l'action du méthotrexate sur les processus inflammatoires peut être en partie due à une libération accrue d'adénosine.

10.2. Pharmacodynamie

Les mécanismes d'action du médicament dans le cadre de la gestion de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis et de l'arthrite psoriasique sont inconnus, bien que les mécanismes suggérés du méthotrexate incluent les effets immunosuppresseurs, antiprolifératifs et/ou anti-inflammatoires.

10.3. Pharmacocinétique

Absorption:

Le méthotrexate est généralement complètement absorbé après administration parentérale, et après injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales surviennent en 30 à 60 minutes.

Distribution:

Le méthotrexate sérique est environ 50 % lié aux protéines. Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution initial est d'environ 0,18 L/kg (18 % du poids corporel) et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,4 à 0,8 L/kg (40 % à 80 % du poids corporel).

Le méthotrexate est largement distribué dans les tissus corporels, les concentrations les plus élevées se trouvant dans les reins, la vésicule biliaire, la rate, le foie et la peau. Les cellules du foie semblent retenir une certaine quantité du médicament durant de longues périodes, même après une dose unique. Le méthotrexate ne traverse pas la barrière hématoencéphalique en quantité thérapeutique lors de l'administration orale ou parentérale.

Le méthotrexate se distribue dans les compartiments extravasculaires, y compris le liquide synovial, et dans les différents tissus, notamment les reins, le foie et les articulations. Une accumulation possible dans l'épanchement pleural et le liquide d'ascite peut servir de lieu de stockage du méthotrexate, prolongeant ainsi la présence du méthotrexate dans le plasma.

Métabolisme:

Après son absorption, le méthotrexate est métabolisé par le foie et les cellules sous forme de polyglutamate, qui peut être reconverti en méthotrexate par les enzymes hydrolases. Ces polyglutamates agissent en tant qu'inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et thymidylate synthase. Des petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent demeurer dans les tissus pour de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, les tissus et les tumeurs. Une petite quantité peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate aux doses normalement prescrites. La solubilité aqueuse du 7-hydroxyméthotrexate est de 3 à 5 fois moins élevée que celle de son composé d'origine. Le méthotrexate est partiellement métabolisé par la flore intestinale après l'administration par voie orale.

Élimination: L'excrétion rénale est la voie d'élimination principale et dépend de la dose et de la voie d'administration. L'excrétion des doses quotidiennes uniques est effectuée par les reins, pour une quantité de 80 % à 90 % dans les 24 premières heures. Les doses quotidiennes répétées entraînent des concentrations sériques plus élevées et une certaine rétention du méthotrexate pour chaque période de 24 heures, ce qui peut causer une accumulation du médicament dans les tissus. Le méthotrexate est retenu en présence d'une atteinte de la fonction rénale et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les tissus dans de telles conditions.

La demi-vie terminale signalée du méthotrexate est d'environ 3 à 10 heures pour les patients qui reçoivent un traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Le taux de clairance du méthotrexate varie grandement et diminue généralement à de fortes doses.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Allaitement**

Le méthotrexate a été détecté dans le lait maternel humain et son usage est contre-indiqué durant l'allaitement. Le plus haut rapport de concentration lait maternel-plasma atteint était de 0,08 pour 1 (voir [7.1.2. Allaitement](#)).

- **Personnes âgées**

La pharmacologie clinique du méthotrexate n'a pas été bien étudiée chez les individus plus âgés (≥ 65 ans). En raison de la diminution des fonctions hépatique et rénale et des réserves de folates au sein de cette population, il est préférable d'administrer des doses relativement faibles (particulièrement dans les indications de PR et de psoriasis) et de surveiller étroitement ces patients pour tout signe d'intoxication précoce.

- **Insuffisance hépatique**

L'excrétion hépatique du méthotrexate est une voie d'élimination mineure. Toutefois, les cellules hépatiques semblent retenir certaines quantités du médicament pour de longues périodes. Une attention particulière est indiquée en présence de lésions hépatiques préexistantes ou d'insuffisance de la fonction hépatique.

- **Insuffisance rénale**

L'excrétion rénale du méthotrexate est la principale voie d'élimination avec 80 à 90 % des doses quotidiennes uniques de méthotrexate excrétées par les reins en dedans de 24 heures. Le méthotrexate peut être retenu en présence d'une fonction rénale altérée et peut augmenter rapidement dans le sérum et dans les cellules tissulaires. Ainsi, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose pour prévenir une accumulation du médicament (voir [4.2. Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières](#)).

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

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

Conserver NORDIMET à température ambiante (entre 15°C et 25°C). Ne pas congeler. Protéger de la lumière (conserver dans le carton jusqu'au moment de l'utilisation).

Jeter NORDIMET usagé dans un récipient pour objets tranchants. Toute solution inutilisée doit être jetée (voir [12. Particularités de manipulation du produit, Manipulation et élimination sécuritaires](#)).

12. Particularités de manipulation du produit

Généralités

Les individus en contact avec ce médicament ou qui travaillent dans un milieu où il est utilisé pourraient être exposés à ces agents dans l'air ou par contact direct avec des objets contaminés. Il est possible de réduire les effets potentiels sur la santé en suivant les procédures institutionnelles, les directives publiées et la réglementation locale pour la préparation, l'administration, le transport et l'élimination des médicaments dangereux.

Manipulation et élimination sécuritaires

De bonnes pratiques médicales minimiseront l'exposition des personnes impliquées dans la manipulation fréquente du médicament comme indiqué ci-dessous:

Manipulation: Le méthotrexate n'a pas de propriétés vésicantes et ne démontre pas de toxicité aiguë lorsqu'il entre en contact avec la peau ou les muqueuses. Cependant, les personnes qui doivent manipuler ce médicament devraient éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules en suspension dans l'air. En cas de contamination, rincer la région affectée immédiatement avec de grandes quantités d'eau.

Tout membre du personnel en soins de santé ou toute soignante qui serait enceinte ou qui allaiterait ne devrait ni manipuler ni administrer NORDIMET.

Élimination: Éliminez NORDIMET conformément aux recommandations de manipulation et d'élimination des médicaments cytotoxiques conformément aux exigences locales.

Partie 2: Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

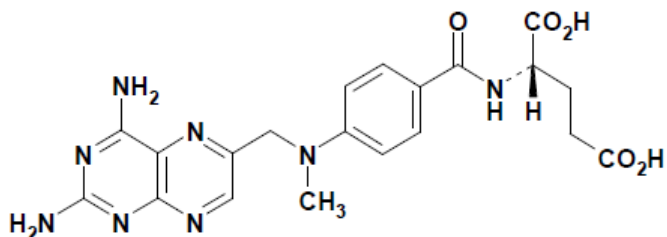
Dénomination commune de la substance médicamenteuse: Méthotrexate*

*Le méthotrexate sodique se forme *in situ* lors de la fabrication de ce produit pharmaceutique.

Nom chimique: Acide (S)-2-(4-{{[(2,4-Diaminoptéridin-6-yl)méthyl](méthyl)amino}benzamido} pentanedioïque

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{20}H_{22}N_8O_5$ et 454,44 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimique: Le méthotrexate est une poudre cristalline et hygroscopique jaune à orange. Le méthotrexate apparaît sous différentes formes polymorphes.

Le méthotrexate est pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol (96 %), dans le chloroforme, dans l'éther et dans le chlorure de méthylène. Il se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins. Légèrement soluble dans l'acide chlorhydrique 6 N.

14. Essais cliniques

Aucun essai clinique n'a été réalisé avec NORDIMET.

15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale: La toxicité aiguë (DL₅₀) du méthotrexate chez les souris est de 65 à 70 mg/kg par voie intraveineuse et de 45 à 90 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Le DL₅₀ chez les rats est de 317 mg/kg par voie orale, de 58 mg/kg par voie sous-cutanée et de 80 à 464 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Les résultats d'une étude de 22 mois sur des rats, recevant 0,1, 0,2 et 0,4 mg de méthotrexate/kg/jour, 5 jours/semaine, une semaine sur deux, ont montré que le méthotrexate est apparemment remarquablement exempt d'effets toxiques lorsque des doses autrement létales sont administrées selon un schéma posologique intermittent prévoyant une période de récupération de 9 jours. Par exemple, des doses orales quotidiennes de 0,4 mg/kg sont des doses létales à la fois chez les chiens et les rats lorsqu'elles sont administrées pendant une période allant jusqu'à deux semaines; lorsque des doses de 0,5 mg/kg et de 0,4 mg/kg, respectivement, sont administrées quotidiennement cinq fois par semaine toutes les deux semaines pendant trois mois à des chiens et dix mois à des rats, elles s'avèrent essentiellement sans toxicité.

Carcinogénicité:

Dans une étude de 22 mois sur la cancérogénicité chez des rats ayant reçu du méthotrexate à des doses de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/kg/jour, 5 jours/semaine, une semaine sur deux, peu ou pas d'effet du médicament a été observé. Comme les études conventionnelles de cancérogénicité n'ont pas été réalisées et que les données des études de toxicité chronique chez les rongeurs sont incohérentes, le méthotrexate est considéré comme non classable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

Génotoxicité:

Il existe des preuves que le méthotrexate est mutagène *in vivo* et *in vitro*. Il cause des dommages chromosomiques aux cellules somatiques animales et aux cellules de la moelle osseuse humaine.

Toxicologie de la reproduction et du développement: Les études animales montrent que le méthotrexate altère la fertilité tant chez les mâles que chez les femelles, est embryotoxique et fœtotoxique et tératogène.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **NORDIMET®**

Méthotrexate injectable, USP

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **NORDIMET**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **NORDIMET**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- NORDIMET ne doit être prescrit que par des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation du méthotrexate. Il existe un risque de réactions toxiques graves pouvant causer la mort.
- Vous devez administrer NORDIMET **seulement une fois par semaine**. L'utilisation de NORDIMET plus d'une fois par semaine peut provoquer des effets secondaires graves, voire la mort.

Patientes

Grossesse et méthodes de contraception

- NORDIMET peut provoquer des malformations congénitales, nuire à votre enfant à naître ou vous faire perdre la grossesse.
- Ne prenez PAS NORDIMET si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous essayez de devenir enceinte. Si vous souhaitez tomber enceinte, discutez-en à votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes en mesure de devenir enceinte, vous devez:
 - Faire un test de grossesse avant de commencer le traitement. Le test doit montrer que vous n'êtes pas enceinte. Les tests de grossesse peuvent être répétés pendant votre traitement, surtout si vous oubliez d'utiliser votre méthode contraceptive.
 - Éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez NORDIMET.
 - Utiliser une méthode contraceptive pendant le traitement par NORDIMET **et** pendant 6 mois à 1 an après l'arrêt du traitement.
- Si vous tombez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement, discutez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé.

Allaitement

- N'utilisez PAS NORDIMET si vous allaitez. Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut nuire à votre enfant.
- Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant le traitement.

Patients

Méthodes de contraception

- NE PAS engendrer d'enfant pendant le traitement par NORDIMET.
- Utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par NORDIMET. Continuez à utiliser une méthode contraceptive pendant au moins 6 mois après votre dernière dose. Les partenaires sexuelles féminines devraient également utiliser une méthode contraceptive efficace.
- Si votre partenaire sexuelle tombe enceinte ou pense qu'elle pourrait l'être, informez **immédiatement** votre professionnel de la santé.
- Ne donnez PAS de sperme pendant le traitement et pendant au moins 6 mois à 1 an après votre dernière dose.

À quoi sert NORDIMET :

NORDIMET est utilisé pour traiter les adultes atteints des conditions gravement débilitantes énumérées ci-dessous lorsque les autres traitements ne fonctionnent pas. Cela signifie que ces conditions empêchent le patient d'effectuer ses activités habituelles :

- La polyarthrite rhumatoïde (une condition inflammatoire qui affecte les articulations)
- Psoriasis (une maladie cutanée)
- Arthrite psoriasique (une sorte d'inflammation articulaire qui affecte les personnes atteintes de psoriasis)

Comment fonctionne NORDIMET :

NORDIMET appartient à un groupe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Il agit en réduisant l'activité de votre système immunitaire (le mécanisme de défense du corps contre les maladies).

NORDIMET est utilisé pour contrôler le psoriasis, l'arthrite psoriasique et la polyarthrite rhumatoïde, mais il ne les guérit pas. Certaines cellules normales du corps peuvent également être affectées.

Les ingrédients de NORDIMET sont :

Ingrédients médicinaux: méthotrexate (sous forme de méthotrexate sodique)

Ingrédients non médicinaux: chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

NORDIMET est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution injectable en stylos auto-injecteurs préremplis. Il existe 8 dosages différents de NORDIMET, qui sont codés par couleur comme suit:

Quantité de méthotrexate	Volume de solution dans chaque stylo auto-injecteur prérempli	Couleur
7,5 mg	0,3 mL	Gris beige
10 mg	0,4 mL	Vert pâle
12,5 mg	0,5 mL	Bleu pâle
15 mg	0,6 mL	Violet
17,5 mg	0,7 mL	Rose

Quantité de méthotrexate	Volume de solution dans chaque stylo auto-injecteur prérempli	Couleur
20 mg	0,8 mL	Rouge
22,5 mg	0,9 mL	Vert foncé
25 mg	1 mL	Jaune

NORDIMET est disponible en boîtes de 1 ou 4 stylos auto-injecteurs préremplis.

Ne prenez pas NORDIMET si:

- vous êtes allergique au méthotrexate ou à tout autre ingrédient de NORDIMET
- vous souffrez de troubles sanguins, notamment:
 - saignements dû à un manque de cellules sanguines appelées plaquettes
 - faible quantité de globules rouges (anémie)
- vous souffrez d'un trouble du système immunitaire tel que le SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise) ou le VIH, le virus qui cause le SIDA
- vous avez une infection
- vous avez de graves problèmes rénaux
- vous êtes sous dialyse
- vous avez de graves problèmes de foie
- vous souffrez d'alcoolisme, de maladie alcoolique du foie ou d'une autre maladie chronique du foie
- vous êtes enceinte ou aimeriez l'être. NORDIMET peut nuire à votre enfant à naître
- vous allaitez
- vous allez recevoir une anesthésie générale appelée protoxyde d'azote. Il est aussi connu sous le nom de gaz hilarant

Afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NORDIMET. Mentionnez à votre professionnel de la santé de toute condition ou problème de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique au méthotrexate
- êtes enceinte ou si vous envisagez d'avoir des enfants
- buvez de l'alcool ou avez des antécédents d'abus d'alcool
- avez récemment reçu ou allez recevoir un vaccin
- prenez des inhibiteurs de la pompe à protons (médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à l'acidité). Ceux-ci comprennent l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole
- avez une colite
- avez une maladie du système immunitaire
- avez des problèmes avec votre moelle osseuse, notamment:
 - faible taux de cellules dans la moelle osseuse (hypoplasie médullaire)
 - faible nombre de globules blancs (leucopénie)
 - faible taux de plaquettes (thrombocytopénie)
 - faible taux de globules rouges (anémie)
- avez ou avez eu la goutte
- avez ou avez eu des calculs rénaux
- avez du liquide dans vos poumons (épanchement pleural) ou dans votre abdomen (ascite)

- avez une infection active
- avez eu la varicelle, le zona, la tuberculose, l'hépatite B ou l'hépatite C dans le passé. NORDIMET peut rendre le virus actif à nouveau.
- avez une obstruction intestinale
- souffrez d'une maladie rénale
- êtes déshydraté ou avez beaucoup de vomissements, de diarrhée ou de transpiration
- souffrez d'une maladie du foie
- avez des plaies dans la bouche ou une inflammation
- avez un ulcère à l'estomac
- vous avez une inflammation et des saignements du rectum, accompagnés de douleurs abdominales et de diarrhée (colite ulcéreuse)
- avez un trouble neurologique
- souffrez du diabète
- êtes obèse
- avez plus de 65 ans. En effet, les effets secondaires peuvent être plus probables chez ces patients.

Autres mises en gardes à connaître:

Problèmes de sang et de moelle osseuse

- NORDIMET peut provoquer des problèmes de sang et de moelle osseuse, ce qui peut augmenter votre risque de contracter des infections et affecter la façon dont votre sang coagule, ce qui peut entraîner des saignements.
- Pour réduire le risque d'infection ou de saignement, vous devez:
 - Évitez les personnes infectées.
 - Vérifiez immédiatement auprès de votre professionnel de la santé si vous pensez contracter une infection ou si vous avez de la fièvre ou des frissons, de la toux ou un enrouement, des douleurs dans le bas du dos ou sur les côtés, ou une miction douloureuse ou difficile.
 - Évitez tout contact avec toute personne ayant reçu un vaccin vivant contre la polio pendant au moins 6 semaines après la vaccination.
- Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez un saignement anormal ou des ecchymoses, des selles noires ou goudronneuses, du sang dans les urines ou les selles ou des taches rouges sur votre peau.
- Soyez prudent lorsque vous utilisez une brosse à dent ordinaire, du fil dentaire ou un cure-dent. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé avant de faire effectuer des soins dentaires.
- Évitez les sports de contact ou d'autres situations où des ecchymoses ou des blessures peuvent survenir.

Déshydratation

- NORDIMET peut provoquer des vomissements, de la diarrhée ou des plaies dans la bouche. Cela peut conduire à une déshydratation.
- Buvez beaucoup de liquides pour rester hydraté pendant le traitement par NORDIMET. La déshydratation peut rendre NORDIMET plus toxique.

Fertilité

- NORDIMET peut affecter votre capacité à avoir des enfants. Parlez à votre

professionnel de la santé si cela vous préoccupe.

- Chez les patientes, cela peut entraîner des règles irrégulières ou inexistantes. Ceci peut survenir pendant et durant une courte période après l'arrêt du traitement.
- Chez les patients de sexe masculin, cela peut réduire le nombre de spermatozoïdes. Cela peut également provoquer des modifications dans l'ADN des spermatozoïdes.

Contrôles et tests

Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé avant, pendant et à la fin de votre traitement. Ils feront :

- des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie, de vos reins et de votre sang
- biopsies du foie
- tests pulmonaires et/ou radiographies pulmonaires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NORDIMET peut provoquer des étourdissements et de la fatigue. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment NORDIMET vous affecte.

Exposition de la peau au soleil et aux rayons UV

NORDIMET peut rendre votre peau plus sensible au soleil. Évitez l'exposition intense au soleil et aux rayons UV. N'utilisez pas de lit de bronzage ni de lampe solaire sans avis médical. Pour protéger votre peau du soleil intense, portez des vêtements adaptés ou utilisez une crème solaire à indice de protection solaire élevé (FPS).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves :

Les interactions médicamenteuses graves avec NORDIMET comprennent :

- Un anesthésique général appelé protoxyde d'azote (aussi appelé gaz hilarant). N'utilisez PAS NORDIMET si vous devez recevoir du protoxyde d'azote.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NORDIMET:

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et l'inflammation, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), la phénylbutazone
- Antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), tels que l'or, la pénicillamine, l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine.
- Certains antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que : ciprofloxacine, céfalotine, pénicillines, tétracycline, chloramphénicol, pristinaamycine, vancomycine, néomycine, kanamycine, nystatine, polymyxine B, triméthoprime/sulfaméthoxazole et sulfamides
- Pyriméthamine (utilisée pour prévenir le paludisme)
- Certains traitements contre l'épilepsie
- Certains traitements contre le cancer, y compris les radiations et la mercaptopurine
- Certains vaccins

- Certains médicaments utilisés pour réduire votre taux de cholestérol, comme la cholestyramine
- Cyclosporine et azathioprine (utilisées pour prévenir le rejet d'un organe transplanté)
- Amphotéricine B utilisé pour les infections fongiques
- Un concentré de globules rouges, utilisé pour les transfusions sanguines
- Médicaments utilisés pour traiter la leucémie, tels que la cytarabine
- 5-fluorouracile (utilisé pour traiter les affections cutanées)
- Léflunomide (utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde)
- Probénicide (utilisé pour traiter la goutte)
- Médicaments rétinoïdes (utilisés pour traiter l'acné)
- Sulfonylurées (utilisées pour traiter le diabète)
- Théophylline (utilisée pour traiter l'asthme)
- Vitamine acide folique
- Phénytoïnes (utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), utilisés pour traiter les problèmes d'estomac liés à l'acidité. Ceux-ci comprennent l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole.
- Amiodarone (utilisée pour traiter les battements cardiaques irréguliers)
- Triamterène (diurétique ou « pilule d'eau », utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ou l'enflure)
- Thérapie par lumière ultraviolette Psoralène Plus (PUVA) (utilisée pour traiter les affections cutanées)

Ne buvez PAS d'alcool pendant le traitement par NORDIMET. L'alcool peut augmenter le risque de problème de foie.

Comments prendre NORDIMET:

- Au début de votre traitement, NORDIMET vous sera administré par votre professionnel de la santé. Il pourra éventuellement vous former, vous ou votre soignant, sur la manière d'injecter ce médicament. N'essayez PAS d'injecter NORDIMET avant d'avoir reçu une formation appropriée et de vous sentir à l'aise avec la procédure. Posez toutes vos questions à votre professionnel de la santé. La première fois que vous vous administrerez une injection de NORDIMET, cela se fera avec votre professionnel de la santé.
- Utilisez NORDIMET exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- NORDIMET est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Lisez le « Mode d'emploi de NORDIMET stylo auto-injecteur pour auto-injection » avant l'utilisation.

Instructions pour la manipulation de NORDIMET

- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, NE manipulez NI n'administrez NORDIMET.
- Évitez tout contact avec votre peau ou vos muqueuses. Si vous mettez accidentellement NORDIMET sur votre peau ou vos muqueuses, rincez immédiatement la zone affectée avec beaucoup d'eau.

Dose habituelle:

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient. Vous ne devez utiliser NORDIMET **qu'une fois par semaine**, toujours le même jour. Discutez avec votre professionnel de la santé du jour de la semaine qui vous convient le mieux.

Polyarthrite rhumatoïde

- **Adultes:** La dose initiale recommandée est de 7,5 mg, **une fois par semaine**.

Psoriasis ou arthrite psoriasique

- **Adultes:** La dose initiale recommandée est de 7,5 mg, **une fois par semaine**.

Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose temporairement, arrêter ou complètement arrêter le traitement par NORDIMET. Cela peut se produire si vous ressentez certains effets secondaires ou si votre maladie s'aggrave.

Continuez à prendre NORDIMET aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Il s'agit généralement d'un traitement à long terme.

Surdosage:

Si vous injectez trop de NORDIMET, vous pourriez ressentir des effets secondaires tels que des saignements, de la diarrhée, des nausées, des vomissements, des plaies dans la bouche ou une éruption cutanée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NORDIMET, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous oubliez une dose, contactez votre professionnel de la santé pour plus de détails. Ne prenez PAS 2 doses pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de NORDIMET :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NORDIMET. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- maux d'estomac, douleurs à l'estomac, vomissements, nausées, perte d'appétit
- vertiges
- maux de tête
- perte de cheveux
- changements d'humeurs
- confusion
- bourdonnement dans les oreilles

- yeux douloureux, vision floue, cécité à court terme
- éruptions cutanées, rougeur ou blanchiment de la peau, acné, furoncles, démangeaisons de la peau ou des yeux jaunes
- sensibilité plus élevée de la peau au soleil ou aux rayons UV (incluant les lits de bronzage et les lampes solaires) : réactions semblables à un coup de soleil
- somnolence, faiblesse
- enrouement, mal de gorge
- fièvre, frissons
- douleurs musculaires et articulaires
- impuissance ou perte d'intérêt pour le sexe
- enflure de zones du corps qui n'impliquent pas les sites d'injection
- diminution des sensations de toucher ou de température, engourdissement ou sensation de picotement (épingles et aiguilles)

NORDIMET peut provoquer des résultats de tests anormaux. Votre professionnel de la santé décidera du moment où effectuer les tests et interprétera les résultats. Cela comprend des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence / Effets secondaires / Symptômes	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très courant			
Problèmes gastro-intestinaux (estomac et intestin): Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, indigestion, ulcères de la bouche, gonflement de la muqueuse buccale, perte d'appétit			x
Problèmes pulmonaires, y compris pneumopathie (inflammation des poumons) et pneumonie (infection des poumons): Toux sèche et non productive persistante, essoufflement et fièvre, douleur thoracique lorsque vous respirez ou toussiez, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, fièvre, transpiration et frissons		x	
Courant			
Problèmes sanguins, notamment leucopénie (faible nombre de globules blancs), anémie (faibles nombre de globules rouges) et thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines): infections, fatigue, fièvre, courbatures,		x	

Fréquence / Effets secondaires / Symptômes	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleurs et symptômes pseudo-grippaux, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse, ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous êtes blessé			
Sepsis (infection du sang): fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, peu ou pas d'urine, pression artérielle faible, palpitations, respiration rapide, rythme cardiaque rapide		x	
Peu courant			
Convulsion: crise d'épilepsie, spasmes, tremblements ou convulsions			x
Rare			
Diabète: avec des symptômes tels qu'une soif excessive, une miction excessive, une alimentation excessive, une perte de poids inexplicable, une mauvaise cicatrisation des plaies, des infections		x	
Problèmes rénaux: enflure des mains, des chevilles ou des pieds, nausées, vomissements, sang dans les urines, changements dans la fréquence ou la quantité d'urine, douleur ou difficulté à uriner			x
Problèmes hépatiques, y compris hépatite: couleur jaune des yeux ou de la peau, urine foncée		x	
Ostéonécrose de la mâchoire (lésions osseuses à la mâchoire): douleur à la mâchoire		x	
Ostéoporose (os fins et fragiles): fractures, douleurs, maux de dos qui s'aggravent en position debout ou en marchant		x	
Péricardite (inflammation et irritation de la muqueuse entourant le cœur) et épanchement péricardique (accumulation de liquide autour du cœur): douleur ou pression thoracique, essoufflement, nausées, ventre gonflé, difficulté à avaler,		x	

Fréquence / Effets secondaires / Symptômes	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleur thoracique aiguë et lancinante qui s'aggrave lorsque vous tousssez, avalez, respirez profondément ou restez à plat.			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (une infection cérébrale rare): faiblesse d'un côté de votre corps, problèmes de réflexion, changements de vision		x	
Réaction allergique grave: éruption cutanée, démangeaisons, oppression thoracique, respiration sifflante, étourdissements, urticaire, malaise, rythme cardiaque rapide, essoufflement et/ou visage, lèvres ou langue enflés.			x
Très rare			
Lymphome (cancer du système lymphatique): gonflement indolore des ganglions lymphatiques, gonflement des amygdales, fièvre, frissons, sueurs nocturnes, sensation de fatigue, démangeaisons, perte de poids inexplicable, perte d'appétit, toux persistante/difficultés à respirer ou incapacité à respirer et maux de tête		x	
Troubles lymphoprolifératifs (croissance excessive de globules blancs): hypertrophie des ganglions lymphatiques, saignements anormaux, douleurs articulaires, ecchymoses, diarrhée, nausées, vomissements, maux de tête		x	
Problèmes de peau, notamment Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET) et érythème polymorphe (réactions cutanées sévères) : rougeur, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagné de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de ganglions enflés			x

Fréquence / Effets secondaires / Symptômes	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Inconnu			
Hypotension (pression artérielle basse): étourdissements, évanouissements, sentiment de tête légère, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		x	
Problèmes du système nerveux, y compris encéphalopathie / leucoencéphalopathie (troubles cérébraux): changements de comportement, diminution de la conscience, maux de tête importants, faiblesse, engourdissement, perte de vision ou vision double, convulsions, perte de mémoire, vomissements			x
Hémorragie alvéolaire pulmonaire: crache ou tousse soudainement du sang			x
Réaction au site d'injection : cloques, démangeaisons, douleur, rougeur, lésions cutanées graves, sensibilité, chaleur dans la zone autour de l'injection	x		
Rétinopathie (lésions de la rétine de l'œil): taches ou zones sombres/vides dans votre vision, vision floue, changements ou perte de vision		x	
Réactivation d'infections chroniques comme le zona, la tuberculose, l'hépatite B, l'hépatite C (lorsqu'une infection antérieure redevient active): éruption cutanée douloureuse, démangeaisons ou picotements, toux, fièvre, perte de poids, douleurs et inflammations articulaires, fatigue, perte d'appétit, nausées, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleurs abdominales		x	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

- Conservez NORDIMET entre 15 et 25°C dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Toute solution inutilisée doit être jetée.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne conservez pas de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Jetez correctement ce médicament dans un récipient pour objets tranchants lorsqu'il est périmé ou n'est plus nécessaire. Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous avez des questions.

Si vous souhaitez plus d'informations sur NORDIMET:

- Discutez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) le site web de l'importateur canadien (<https://www.linepharma.ca/>), ou en téléphonant au +1-877-230-4227.

Le présent dépliant a été rédigé par Nordic Group B.V.

Date d'approbation: 2025-05-01

Mode d'emploi de NORDIMET® stylo auto-injecteur pour auto-injection

Avertissement important concernant la dose de NORDIMET

NORDIMET doit être administré seulement **une fois par semaine**. L'utilisation de NORDIMET plus d'une fois par semaine peut provoquer des effets secondaires graves, incluant la mort. Veuillez lire très attentivement cette notice. Si vous avez des questions, veuillez en parler à votre professionnel de la santé.

Étape 1. Rassemblez l'équipement et préparez-vous à utiliser NORDIMET

Rassembler l'équipement suivant pour administrer votre injection:

- 1 plateau-dose de NORDIMET stylo auto-injecteur prérempli
- 1 tampon imbibé d'alcool
- 1 boule de coton ou une compresse de gaze
- 1 contenant pour objets tranchants pour l'élimination en toute sécurité des aiguilles et seringues usagées
- Une surface propre, plane et bien éclairée, comme une table

Avant votre injection:

- Laver soigneusement vos mains avec de l'eau et du savon.
- Vérifier la date de péremption sur l'étiquette du stylo auto-injecteur prérempli. Ne PAS utiliser s'il est expiré.
- Vérifier que le stylo auto-injecteur n'est pas endommagé et que le médicament qu'il contient est une solution jaune et transparente, sans particule dedans. Sinon, utiliser un autre stylo auto-injecteur. Il peut y avoir des bulles d'air; ceci est normal.
- Vérifier votre dernier site d'injection pour voir si la dernière injection a provoqué une rougeur, un changement de la couleur de la peau, un gonflement, un suintement ou si elle est toujours douloureuse. Si tel est le cas, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Pièces du stylo auto-injecteur prérempli NORDIMET

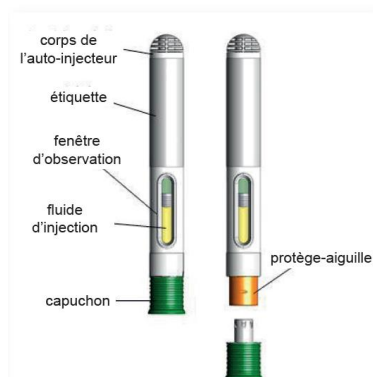


Figure A

Note: Seul le stylo auto-injecteur unidoses prérempli NORDIMET est inclus dans l'emballage.

Étape 2: Choisir un site d'injection

- Décider où vous allez injecter le médicament. Changez l'endroit où vous injectez à chaque fois.
- NORDIMET doit être injecté dans l'estomac (abdomen) ou la cuisse (**voir la Figure B**).

Ne PAS injecter NORDIMET:

- à moins de 2 pouces du nombril.
- dans les bras ou toute autre zone du corps.
- dans les zones où la peau est sensible, blessée, rouge, écaillée, dure ou présente des cicatrices ou des vergetures.

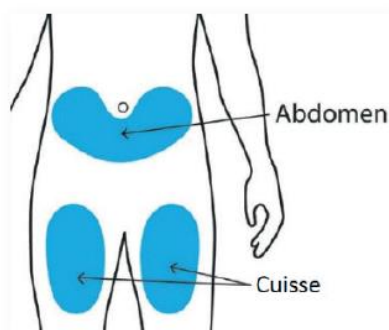


Figure B

Étape 3. Nettoyer le site d'injection

- Essuyer la zone avec un tampon imbibé d'alcool. (**voir la Figure C**)
- Laisser sécher la peau. Ne PAS toucher cette zone à nouveau avant d'administrer NORDIMET.
- Ne PAS aérer ni souffler sur la zone propre.

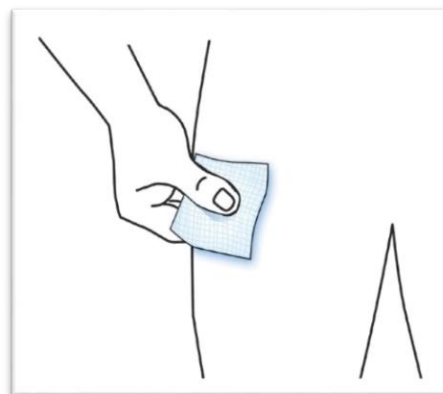


Figure C

Étape 4. Préparation à l'injection

- Tout en tenant le corps du stylo auto-injecteur, retirer le capuchon de protection vert en le tirant doucement et directement hors de l'appareil. Ne pas tordre ou plier. (**Voir la Figure D**)
- Une fois le capuchon retiré, garder le stylo auto-injecteur à la main. Ne pas laisser le stylo auto-injecteur toucher autre chose. Cela permet de s'assurer que le stylo auto-injecteur n'est pas activé accidentellement et que l'aiguille reste propre.
- Jeter le capuchon.

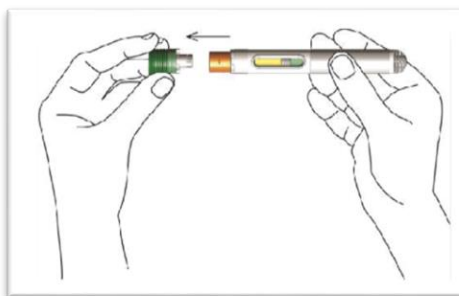
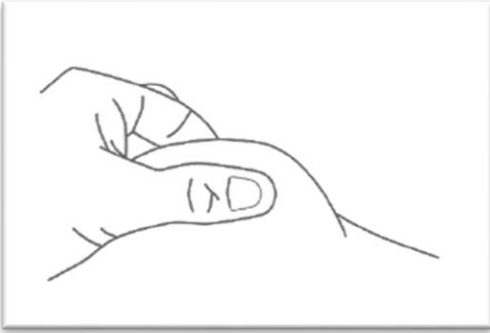
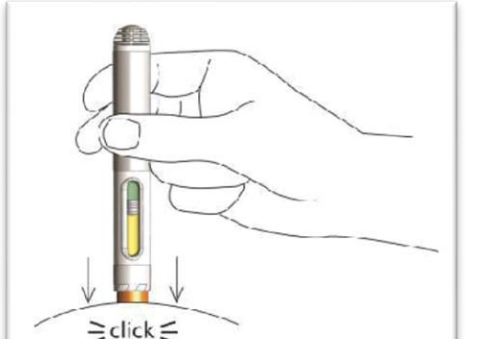
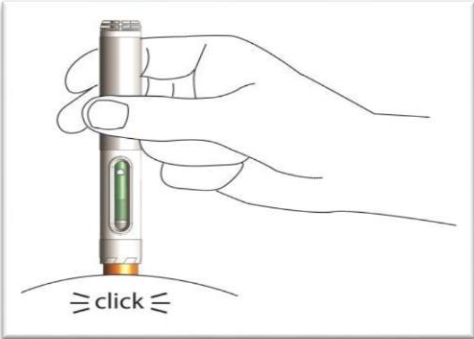


Figure D

Faire un pli dans la peau en pinçant doucement la peau du point d'injection avec votre index et votre pouce. S'assurer de maintenir le pli de peau tout au long de l'injection. (voir la Figure E)	 Figure E
Étape 5. Injecter NORDIMET	
- Déplacer le stylo auto-injecteur vers le pli de peau (site d'injection) avec le protège-aiguille pointant directement vers le site d'injection. - Placer le protège-aiguille jaune contre la zone d'injection de manière à ce que le bord du protège-aiguille touche la peau. (voir la Figure F)	 Figure F
Appliquer une pression vers le bas sur le stylo auto-injecteur sur votre peau jusqu'à ce que vous entendiez et sentiez un « clic ». Cela active le stylo auto-injecteur et la solution s'injectera automatiquement dans la peau. (voir la Figure G)	 Figure G

• L'injection dure au maximum 10 secondes. Vous ressentirez et entendrez un deuxième « clic » une fois l'injection terminée. (voir la Figure H)	 Figure H
• Attendre encore 2 à 3 secondes avant de retirer le stylo auto-injecteur de votre peau. L'écran de sécurité du stylo auto-injecteur est désormais verrouillé pour éviter toute blessure par piqûre d'aiguille. Vous pouvez maintenant lâcher le pli de peau. (voir la Figure I)	 Figure I
Étape 6. Nettoyer après l'injection	
• Inspecter visuellement le stylo auto-injecteur à travers la fenêtre d'observation. Vous devriez voir du plastique vert. Cela signifie que tout le liquide a été injecté. • Jeter le stylo auto-injecteur usagé dans le contenant pour objets tranchants fourni. (voir la Figure J) • Fermer hermétiquement le couvercle du contenant et placer le contenant hors de la portée des enfants. • Si vous recevez accidentellement NORDIMET sur la surface de la peau ou des muqueuses, vous devez rincer abondamment avec de l'eau.	 Figure J