

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 novembre 2013

NOVATREX 2,5 mg, comprimé

B/12 (CIP : 34009 334 982 6-9)

Laboratoire PFIZER

DCI	méthotrexate
Code ATC (2013)	L01BA01 (immunomodulateurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« •Psoriasis de l'adulte : o psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes), o érythrodermie psoriasique, o psoriasis pustuleux généralisé. Compte tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'utilisation avant l'âge de 50 ans doit être soigneusement pesée. •Polyarthrite rhumatoïde active. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date de l'AMM : 31/03/1992
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC (2013)	L 01 B A 01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Antimétabolites Analogues de l'acide folique Méthotrexate
-----------------------	-------------------------	--

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité NOVATREX réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/01/2007 (JO 04/04/2008).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« •Psoriasis de l'adulte :

- psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),
- érythrodermie psoriasique,
- psoriasis pustuleux généralisé.

Compte tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme, l'utilisation avant l'âge de 50 ans doit être soigneusement pesée.

- Polyarthrite rhumatoïde active. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de plusieurs études ayant évalué l'efficacité des biothérapies dans le traitement du psoriasis ou de la polyarthrite rhumatoïde (PR) avec comme groupe comparateur le méthotrexate (MTX).

Une revue de la littérature Cochrane actualisée en 2010¹ a conclu à un bénéfice clinique significatif en faveur du méthotrexate comparativement au placebo dans le traitement de la PR. Son utilisation a toutefois été associée à un nombre important d'arrêts de traitement pour effets indésirables.

Au total, ces données confirment les informations déjà disponibles, elles ne donnent pas lieu à modification des conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence du 6 septembre 2006.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Données issues des PSUR :

Les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) fournis couvrant la période du 1^{er} janvier 2005 au 30 juin 2011 ont été pris en compte.

Des décès suite à des surdosages accidentels par la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire de spécialités à base de MTX par voie orale ont été rapportés et ont conduit à des modifications du RCP, de la notice et du conditionnement de cette spécialité en juillet et octobre 2008. Par ailleurs, des lettres ont été adressées aux prescripteurs et des documents ont été transmis aux pharmaciens afin d'informer sur ce risque et de rappeler les modalités de prise des comprimés de méthotrexate.

L'ensemble des modifications de RCP intervenues depuis le précédent avis de la Commission, en date du 6 septembre 2006 essentiellement dans le cadre d'une harmonisation des RCP des différentes spécialités à base de MTX administrées par voie orale sont présentées dans le tableau en annexe.

► Données bibliographiques :

Une revue de la littérature Cochrane de 2011² a montré que l'utilisation concomitante du méthotrexate et d'AINS ne semble pas poser de problèmes particuliers de tolérance lorsqu'une surveillance appropriée est réalisée mais que l'aspirine à dose anti-inflammatoire devrait être évitée.

Une revue de la tolérance des traitements de fond biologiques et non biologiques (dont le MTX) à partir des données de registres européens a suggéré que leur tolérance semble acceptable comparée aux risques associés à la maladie.

Au total, les données disponibles ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ses indications.

¹ Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 2. Art. No.: CD000957. DOI: 10.1002/14651858.CD000957.

² Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD008872. DOI: 10.1002/14651858.CD008872.pub2.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2012) cette spécialité a fait l'objet de 142 000 prescriptions. La durée moyenne de traitement a été de 76,2 jours.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science et les modalités de prise en charge du psoriasis de l'adulte et de la polyarthrite rhumatoïde ont également été prises en compte.

Depuis la dernière réévaluation par la Commission le 6 septembre 2006, la place de NOVATREX 2,5 mg, comprimé dans la stratégie thérapeutique des différentes pathologies n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 septembre 2006 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

Psoriasis

- ▶ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▶ NOVATREX entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Polyarthrite rhumatoïde

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie grave et invalidante.
- ▶ NOVATREX est un traitement de fond de référence.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NOVATREX reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65%

▶ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Ancienne version (20 juin 2006)	Nouvelle version (27 décembre 2011)
<p>4.2 : Posologie et mode d'administration :</p> <p>Voie orale 1/ Dermatologie : 7,5 à 25 mg par semaine, pouvant éventuellement être répartis en 3 prises à 12 heures d'intervalle. 2/ Rhumatologie : 7,5 à 15 mg par semaine. Quelle que soit l'indication, l'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines.</p> <p>4.4 : Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi <u>Mises en garde</u> Ne pas administrer d'acide folinique de façon concomitante.</p>	<p>4.2 : Posologie et mode d'administration :</p> <p>L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne. Aussi, il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où NOVATREX doit être administré (voir rubrique 4.4).</p> <p>Voie orale 1/ Dermatologie : 7,5 à 25 mg par semaine, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en une prise unique. 2/ Rhumatologie : 7,5 à 25 mg par semaine, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en une prise unique. Quelle que soit l'indication, l'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines, sans dépasser 25 mg par semaine. <i>Supplémentation en acide folique :</i> Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopecie, et une augmentation des enzymes hépatiques. Une supplémentation en acide folique, à une dose \geq 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose). Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate. Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.</p> <p>4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> L'attention des patients doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate (voir rubrique 4.2). Il existe un</p>

Chez les patients fumeurs et/ou atteints de certaines affections broncho-pulmonaires, en particulier dilatation des bronches ou fibrose, il est conseillé d'évaluer la fonction respiratoire avant l'instauration du traitement. Dans tous les cas, une radiographie pulmonaire doit être pratiquée avant de débiter le traitement par méthotrexate.

L'attention des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate qu'elle soit faite en une prise ou fractionnée. Il existe un risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate de manière quotidienne.

Une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, peut survenir tout au long du traitement et même à de faibles doses. Celle-ci n'est pas toujours complètement réversible. L'apparition de symptômes évocateurs (toux sèche, dyspnée, fièvre) doit donner lieu à des investigations appropriées et, si nécessaire, à l'arrêt du traitement.

En raison de ses propriétés immunodépressives, le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Il importe donc :

- de rechercher un foyer infectieux et, le cas échéant, de l'éradiquer avant la mise en route du traitement,
- d'assurer une surveillance régulière, la survenue d'une infection étant possible tout au long du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. La survenue d'une stomatite sévère ou d'ulcérations digestives impose l'arrêt du traitement.

Ce médicament est tératogène

Il importe de vérifier l'absence de grossesse avant l'administration de méthotrexate (voir rubrique 4.6).

Des cas de dépressions médullaires sévères inattendues (certaines d'issue fatale), d'aplasies médullaires et une toxicité gastro-intestinale ont été rapportées lors de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS (voir rubrique 4.5). Des cas de fibroses et de cirrhoses ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de faibles doses de méthotrexate. Ces complications peuvent ou non être associées à des symptômes cliniques ou des anomalies des tests hépatiques.

risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate quotidienne (voir rubrique 4.9) au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où NOVATREX doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.

Chez les patients fumeurs et/ou atteints de certaines affections broncho-pulmonaires, en particulier dilatation des bronches ou fibrose, il est conseillé d'évaluer la fonction respiratoire avant l'instauration du traitement. Dans tous les cas, une radiographie pulmonaire doit être pratiquée avant de débiter le traitement par méthotrexate.

Une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, incluant la pneumonie interstitielle aiguë ou chronique, peut survenir tout au long du traitement et même à de faibles doses. Celle-ci n'est pas toujours complètement réversible. L'apparition de symptômes évocateurs (toux sèche, dyspnée, fièvre) doit donner lieu à des investigations appropriées et, si nécessaire, à l'arrêt du traitement.

En raison de ses propriétés immunodépressives, le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Il importe donc :

- de rechercher un foyer infectieux et, le cas échéant, de l'éradiquer avant la mise en route du traitement,
- d'assurer une surveillance régulière, la survenue d'une infection étant possible tout au long du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. La survenue d'une stomatite sévère ou d'ulcérations digestives impose l'arrêt du traitement.

Ce médicament est tératogène

Il importe de vérifier l'absence de grossesse avant l'administration de méthotrexate (voir rubrique 4.6).

Des cas de dépressions médullaires sévères inattendues (certaines d'issue fatale), d'aplasies médullaires et une toxicité gastro-intestinale ont été rapportées lors de l'administration concomitante de méthotrexate et d'AINS (voir rubrique 4.5).

Des cas de fibroses et de cirrhoses ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de faibles doses de méthotrexate. Ces complications peuvent ou non être associées à des symptômes cliniques ou des anomalies des tests hépatiques.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

Le traitement par méthotrexate nécessite une surveillance étroite des patients. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration ; les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement.

La plupart de ces effets sont réversibles s'ils sont détectés précocement et lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récurrence de la toxicité.

Une surveillance biologique régulière est nécessaire

- - pour l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis mensuelle ;
- - pour l'état rénal (urée, créatinine), pour l'état hépatique (albumine, transaminases, bilirubine) : surveillance mensuelle.

L'attention des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde doit être attirée sur le rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate qu'elle soit faite en une prise ou fractionnée. Il existe un risque d'une toxicité potentiellement fatale du fait de la prise de méthotrexate de manière quotidienne.

Chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, des lymphomes malins peuvent survenir. Après l'arrêt du méthotrexate, ces lymphomes peuvent régresser spontanément et donc ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. Dans le cas contraire, un

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ou d'aggravation d'infection par le virus de l'hépatite C ont été rapportés, parfois d'évolution fatale. Certains cas étant apparus après l'arrêt du méthotrexate.

Chez les patients ayant des antécédents d'hépatite B ou C, des taux élevés d'anticorps, d'antigènes et une PCR positive (présence d'ADN viral) doivent faire retarder la mise en route du traitement. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi

Le traitement par méthotrexate nécessite une surveillance étroite des patients. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration ; les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement.

La plupart de ces effets sont réversibles s'ils sont détectés précocement et lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et avec une surveillance particulière du risque de récurrence de la toxicité.

Une surveillance biologique régulière est nécessaire

- - pour l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis mensuelle ;
- - pour l'état rénal (urée, créatinine), pour l'état hépatique (albumine, transaminases, bilirubine) : surveillance mensuelle.

Chez les patients recevant de faibles doses de méthotrexate, des lymphomes malins peuvent survenir. Après l'arrêt du méthotrexate, ces lymphomes peuvent régresser spontanément et donc ne pas nécessiter de traitement cytotoxique. Dans le cas contraire, un

traitement cytotoxique approprié doit être instauré.

Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

Toxicité gastro-intestinale

En cas de vomissements, de diarrhées ou de stomatites entraînant une déshydratation, le méthotrexate doit être arrêté jusqu'à complet rétablissement.

Toxicité hématologique

Le méthotrexate peut induire une cytopénie isolée (anémie, neutropénie ou thrombopénie), voire une pancytopenie. Il doit être immédiatement arrêté en cas de modification significative de la numération formule sanguine.

Toxicité hépatique

Le méthotrexate peut induire des hépatites aiguës, parfois précoces, et une fibrose, voire une cirrhose lors de son utilisation prolongée (généralement ≥ 2 ans). La cirrhose s'observe plus volontiers dans le psoriasis que dans la polyarthrite rhumatoïde.

Parmi les facteurs prédisposant à la cirrhose, on note la dose cumulée totale de méthotrexate (en règle générale $> 1,5$ g), la prise d'alcool, l'obésité, le diabète et un âge avancé. Une hépatite chronique de type B ou C pourrait également potentialiser ce risque (à rechercher de principe avant de débiter le traitement).

Bien que la cirrhose puisse se développer en l'absence de perturbation des tests hépatiques, la persistance d'anomalies des tests hépatiques (transaminases notamment) ou l'apparition d'une

traitement cytotoxique approprié doit être instauré.

Supplémentation en acide folique

Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique à une dose ≥ 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose). Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

Toxicité gastro-intestinale

En cas de vomissements, de diarrhées ou de stomatites entraînant une déshydratation, le méthotrexate doit être arrêté jusqu'à complet rétablissement.

Toxicité hématologique

Le méthotrexate peut induire une cytopénie isolée (anémie, neutropénie ou thrombopénie), voire une pancytopenie. Il doit être immédiatement arrêté en cas de modification significative de la numération formule sanguine.

Toxicité hépatique

Le méthotrexate peut induire des hépatites aiguës, parfois précoces, et une fibrose, voire une cirrhose lors de son utilisation prolongée (généralement ≥ 2 ans). La cirrhose s'observe plus volontiers dans le psoriasis que dans la polyarthrite rhumatoïde.

Parmi les facteurs prédisposant à la cirrhose, on note la dose cumulée totale de méthotrexate (en règle générale $> 1,5$ g), la prise d'alcool, l'obésité, le diabète et un âge avancé. Une hépatite chronique de type B ou C pourrait également potentialiser ce risque (à rechercher de principe avant de débiter le traitement).

Bien que la cirrhose puisse se développer en l'absence de perturbation des tests hépatiques, la persistance d'anomalies des tests hépatiques (transaminases notamment) ou l'apparition d'une

hypo-albuminémie (< 33g/L), doit remettre en question la poursuite du traitement par le méthotrexate. La décision devra prendre en compte le rapport bénéfice/risque individuel, en s'aidant si nécessaire d'une ponction-biopsie du foie (PBF).

Une augmentation ponctuelle des transaminases supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale est fréquente et justifie une adaptation posologique.

Etats infectieux et immunologiques

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'infection en cours. Le méthotrexate est contre-indiqué dans les syndromes d'immunodéficience acquise. Dans les autres cas de déficit immunitaire, le rapport bénéfice/risque du méthotrexate doit être soigneusement évalué avant l'administration.

Vaccination

La vaccination par des vaccins vivants est généralement déconseillée, voire contre-indiquée (fièvre jaune). Des cas de disséminations après utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportés.

Infection

Des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, peuvent survenir. L'éventualité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être évoquée chez un patient présentant des symptômes pulmonaires.

Toxicité pulmonaire

Des signes pulmonaires tels qu'une toux, pouvant être sèche, de la fièvre, une douleur thoracique, une dyspnée, une hypoxie, un infiltrat sur une radiographie du thorax ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate, peuvent être le signe d'une affection potentiellement dangereuse nécessitant une hospitalisation. Ce type de symptomatologie doit faire l'objet d'investigations appropriées et si nécessaire d'une interruption du traitement. Une atteinte pulmonaire peut survenir à toutes les posologies. Une pathologie infectieuse pulmonaire doit être éliminée.

hypo-albuminémie (< 33g/L), doit remettre en question la poursuite du traitement par le méthotrexate. La décision devra prendre en compte le rapport bénéfice/risque individuel, en s'aidant si nécessaire d'une ponction-biopsie du foie (PBF).

Une augmentation ponctuelle des transaminases supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale est fréquente et justifie une adaptation posologique.

Etats infectieux et immunologiques

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'infection en cours. Le méthotrexate est contre-indiqué dans les syndromes d'immunodéficience acquise. Dans les autres cas de déficit immunitaire, le rapport bénéfice/risque du méthotrexate doit être soigneusement évalué avant l'administration.

Vaccination

La vaccination par des vaccins vivants est généralement déconseillée, voire contre-indiquée (fièvre jaune). Des cas de disséminations après utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportés.

Infection

[Des pneumonies \(parfois conduisant à des défaillances respiratoires\) peuvent survenir.](#) Des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, peuvent survenir. L'éventualité d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* doit être évoquée chez un patient présentant des symptômes pulmonaires.

Neurologie

[Des cas de leucoencéphalopathie décrits après plusieurs années de traitement, parfois fatals, ont aussi été rapportés chez des patients ayant reçu du méthotrexate par voie orale.](#)

[En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une leucoencéphalopathie, il est impératif de suspendre le traitement, et de pratiquer des examens complémentaires \(IRM en particulier\).](#)

Toxicité pulmonaire

Des signes pulmonaires tels qu'une toux, pouvant être sèche, de la fièvre, une douleur thoracique, une dyspnée, une hypoxie, un infiltrat sur une radiographie du thorax ou une pneumopathie non spécifique survenant pendant le traitement par méthotrexate, peuvent être le signe d'une affection potentiellement dangereuse nécessitant une hospitalisation. Ce type de symptomatologie doit faire l'objet d'investigations appropriées et si nécessaire d'une interruption du traitement. Une atteinte pulmonaire peut survenir à toutes les posologies. Une pathologie infectieuse pulmonaire doit être éliminée.

Toxicité cutanée

Des réactions cutanées sévères dont certaines d'issue fatale ont été rapportées dans les jours ayant suivis l'administration du méthotrexate.

Surveillance clinique et biologique

Les patients sous méthotrexate doivent être régulièrement surveillés afin de détecter rapidement l'apparition d'effets indésirables.

Avant la mise en route du traitement, les examens suivants doivent être effectués : numération formule sanguine et plaquettaire, dosage des enzymes hépatiques, dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B ou C, évaluation de la fonction rénale et radiographie du thorax.

Une évaluation régulière de la fonction rénale est recommandée en raison de la néphrotoxicité potentielle du méthotrexate et de la nécessité d'ajuster la posologie, voire d'arrêter le traitement par méthotrexate, en cas de dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit liée ou non au méthotrexate.

Utilisation gériatrique

Chez les personnes âgées, du fait de l'altération potentielle des fonctions hépatique et rénale et de la baisse des réserves en folates, des doses relativement faibles doivent être administrées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes précoces de toxicité du produit

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

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

Associations contre-indiquées

+ Vaccin anti-méningococcique

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Vaccin vivants atténués (sauf anti-méningococcique)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Toxicité cutanée

Des réactions cutanées sévères dont certaines d'issue fatale ont été rapportées dans les jours ayant suivis l'administration du méthotrexate.

Surveillance clinique et biologique

Les patients sous méthotrexate doivent être régulièrement surveillés afin de détecter rapidement l'apparition d'effets indésirables.

Avant la mise en route du traitement, les examens suivants doivent être effectués : numération formule sanguine et plaquettaire, dosage des enzymes hépatiques, dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B ou C, évaluation de la fonction rénale et radiographie du thorax.

Une évaluation régulière de la fonction rénale est recommandée en raison de la néphrotoxicité potentielle du méthotrexate et de la nécessité d'ajuster la posologie, voire d'arrêter le traitement par méthotrexate, en cas de dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit liée ou non au méthotrexate.

Utilisation gériatrique

Chez les personnes âgées, du fait de l'altération potentielle des fonctions hépatique et rénale et de la baisse des réserves en folates, des doses relativement faibles doivent être administrées et ces patients doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes précoces de toxicité du produit.

Des cas de toxicité fatale ont été rapportés suite à une prise de méthotrexate quotidienne au lieu d'hebdomadaire, en particulier chez les patients âgés ou chez des patients atteints de troubles cognitifs ou visuels.

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

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

Associations contre-indiquées

+ Vaccin anti-méningococcique

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Vaccin vivants atténués (sauf anti-méningococcique)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

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

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacrolimus

Immunodépression excessive avec risque de pseudo-lymphomes, particulièrement avec les globulines antilymphocytaires.

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

Associations faisant l'objet de précaution d'emploi

+ Antivitamine K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs

Immunodépression excessive avec risque de **syndrome lymphoprolifératif**.

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES NEPHROTOXIQUES

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contrastes iodés, les aminosides, les organoplatines, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

(aciclovir, adefovir, amidotrizoïque (acide), amikacine, carboplatine, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, clodronique (acide), dibekacine, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, iobitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromide, ioversol, ioxaglique (acide), ioxitalamique (acide), ispamicine, kanamycine, netilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectinomycine, streptomycine, tenofovir disoproxil, tobramycine, valaciclovir, valganciclovir).

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments néphrotoxiques

Risque de majoration de la néphrotoxicité.

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

INTERACTIONS SPECIFIQUES AU METHOTREXATE	INTERACTIONS SPECIFIQUES AU METHOTREXATE
<p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Probénécide Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.</p> <p>+ Triméthoprim Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).</p> <p>+ Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisés à des doses supérieures à 15 mg/semaine Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>+ Phénylbutazone toutes formes y compris locales Quelle que soit la dose de méthotrexate. Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Kétoprofène : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15mg/semaine Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début du traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate.</p> <p>+ Autres AINS : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général).</p> <p>+ Pénicillines Augmentation des effets de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicilline).</p>	<p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Probénécide Augmentation de la toxicité du méthotrexate. Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.</p> <p>+ Triméthoprim Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).</p> <p>+ Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>+ Phénylbutazone toutes formes y compris locales Quelle que soit la dose de méthotrexate. Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Kétoprofène : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate.</p> <p>+ Autres AINS : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>+ Pénicillines Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.</p> <p>+ Ciprofloxacine Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.</p>

Associations nécessitant des précautions d'emploi

L'utilisation conjointe de médicament ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contrastes iodés, les aminosides, les organoplatines, certains antiviraux tels que la pentaminide, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

(aciclovir, adéfovir, amidotrizoïque (acide), amikacine, carboplatine, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, clodronique (acide), dibekacine, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, ibitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromide, ioversol, ioxaglique (acide), ioxitalamique (acide), ispamicine, kanamycine, netilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectinomycine, streptomycine, tenofovir disoproxil, tobramycine, valacyclovir, valganciclovir).

+ Sulfamides antibactériens

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Dosage de concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine
Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

+ Acitrétine

Risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate. Si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Sulfamides antibactériens

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

+ Acide acétylsalicylique utilisé à des doses antiagrégantes plaquettaires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine :

Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine :

+AINS (autres que kétoprofène) : méthotrexate utilisés à des doses inférieures à 15 mg/semaine.

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+Ciclosporine

Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

4.8. Effets indésirables

(...)

Infections et infestations

Fréquent : sepsis et infections communautaires.

Rare : infections opportunistes, certaines d'issue fatale ; (incluant des pneumonies, des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite à *H. simplex*, *H. simplex* disséminé, infection à cytomégalovirus).

Fréquence indéterminée : réactivation d'hépatite B, aggravation d'hépatite C.

Affections hématologique et du système lymphatique

Fréquent : macrocytose.

Peu fréquent : neutropénie, thrombopénie.

Très rare : pancytopenie et/ou aplasie médullaire.

Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ AINS (autres que acide acétylsalicylique) : méthotrexate utilisé à faibles doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Ciclosporine

Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Antisécrotoires inhibiteurs de la pompe à protons : méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine :

Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

4.8. Effets indésirables

(...)

Infections et infestations

Fréquent : sepsis et infections communautaires.

Rare : infections opportunistes, certaines d'issue fatale ; (incluant des pneumonies, des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, nocardiose, histoplasmosse, cryptococcose, zona, hépatite à *H. simplex*, *H. simplex* disséminé, infection à cytomégalovirus).

Fréquence indéterminée : réactivation d'hépatite B, aggravation d'hépatite C.

Affections hématologique et du système lymphatique

Fréquent : macrocytose.

Peu fréquent : neutropénie, thrombopénie.

Très rare : pancytopenie et/ou aplasie médullaire.

<p>Fréquence indéterminée : adénopathies et syndromes lymphoprolifératifs (parfois réversibles), éosinophilie. <u>Affections du système immunitaire</u> Peu fréquent : réactions anaphylactoïdes. <u>Affections du système nerveux</u> Peu fréquent : céphalées ; Rare : troubles de l'humeur, troubles cognitifs transitoires..</p> <p><u>Affections oculaires</u> Rare : vision floue, troubles de la vision généralement associés à des signes de neurotoxicité. Très rare : conjonctivite, perte de la vue transitoire. <u>Affections cardiaques</u> Rare : hypotension. <u>Affections vasculaires</u> Rare : événements thromboemboliques (incluant thrombophlébite, thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose de la veine rétinienne). Très rare : vascularite. <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Peu fréquent : pneumopathies interstitielles certaines d'issue fatale. Rare : insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire ; Fréquence indéterminée : alvéolite. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : douleurs abdominales, nausées. Peu fréquent : anorexie, diarrhée, stomatite, vomissements. Rare : entérite, ulcération et saignements gastro-intestinaux, gingivite, méléna. Très rare : hématémèse. <u>Affections hépato-biliaires</u> Fréquent : augmentation des enzymes hépatiques. Rare : hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose. Fréquence indéterminée : insuffisance hépatique. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Fréquent : alopécie. Rare : acné, ecchymoses, érythème polymorphe, rash érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, nodulose, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, photosensibilité, modification de la pigmentation, prurit, ulcération cutanée, urticaire. Très rare : furonculose, télangiectasies. <u>Affections musculosquelettiques et systémiques</u></p>	<p>Fréquence indéterminée : adénopathies et syndromes lymphoprolifératifs (parfois réversibles), éosinophilie. <u>Affections du système immunitaire</u> Peu fréquent : réactions anaphylactoïdes. <u>Affections du système nerveux</u> Très fréquent : somnolence, céphalées, vertige. Rare : troubles de l'humeur, troubles cognitifs transitoires. Fréquence indéterminée : leucoencéphalopathie. <u>Affections oculaires</u> Rare : vision floue, troubles de la vision généralement associés à des signes de neurotoxicité. Très rare : conjonctivite, perte de la vue transitoire. <u>Affections cardiaques</u> Rare : hypotension. <u>Affections vasculaires</u> Rare : événements thromboemboliques (incluant thrombophlébite, thrombose artérielle, thrombose cérébrale, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose de la veine rétinienne). Très rare : vascularite. <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Peu fréquent : pneumopathies interstitielles certaines d'issue fatale. Rare : fibrose pulmonaire. Fréquence indéterminée : alvéolite. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : douleurs abdominales, nausées. Peu fréquent : anorexie, diarrhée, stomatite, vomissements. Rare : entérite, ulcération et saignements gastro-intestinaux, gingivite, méléna. Très rare : hématémèse. <u>Affections hépato-biliaires</u> Fréquent : augmentation des enzymes hépatiques. Rare : hépatite aiguë, fibrose chronique et cirrhose. Fréquence indéterminée : insuffisance hépatique. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Fréquent : alopécie. Rare : acné, ecchymoses, érythème polymorphe, rash érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, nodulose, érosion douloureuse des plaques psoriasiques, photosensibilité, modification de la pigmentation, prurit, ulcération cutanée, urticaire. Très rare : furonculose, télangiectasies. <u>Affections musculosquelettiques et systémiques</u></p>
--	--

Rare : arthralgie/myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : néphropathie sévère, insuffisance rénale.

4.9 : Surdosage

Les cas de surdosage par voie orale surviennent lors de la prise accidentelle quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire (prise unique ou fractionnée). Dans certains cas, ces surdosages sont asymptomatiques. Les symptômes fréquemment rapportés suite à un surdosage par voie orale incluent ceux rapportés aux doses carcinologiques, en particulier des réactions hématologiques et gastro-intestinales comme, par exemple, une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie, une pancytopénie par aplasie médullaire, une mucite et/ou des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, des ulcérations et/ou un saignement gastro-intestinaux.

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

Traitement recommandé

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

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

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

Rare : arthralgie/myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : néphropathie sévère, insuffisance rénale.

4.9 : Surdosage

Des cas de surdosage par voie orale peuvent survenir lors d'une prise accidentelle quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire (prise unique ou fractionnée : voir rubrique 4.2). Dans certains cas, ces surdosages sont asymptomatiques. Les symptômes fréquemment rapportés suite à un surdosage par voie orale incluent ceux rapportés aux doses carcinologiques, en particulier des réactions hématologiques et gastro-intestinales comme, par exemple, une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie, une pancytopénie par aplasie médullaire, une mucite et/ou des ulcérations buccales, des nausées, des vomissements, des ulcérations et/ou un saignement gastro-intestinaux.

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

Traitement recommandé

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

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

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