

Informations importantes de sécurité sur les médicaments contenant du méthotrexate (Methotrexat Accord[®], Methotrexat Farmos, Methotrexat-Mepha rheuma/derm, Methotrexat Orion, Methotrexat Pfizer[®], Methotrexat Sandoz[®], Methotrexat-Teva onco injection, Methrex[®], Metoject[®], Metoject[®] Auto-injecteur, Nordimet[®], Nordimet[®] Pen):

Actualisation des mises en garde relatives à l'utilisation de méthotrexate pendant la grossesse, à la contraception et à la fertilité

En concertation avec Swissmedic, les titulaires de l'autorisation relative aux médicaments qui contiennent du méthotrexate souhaitent informer comme suit:

Résumé

- **Selon le rapport d'évaluation du PRAC sur le rapport final PSUR de la procédure EMEA/H/C/PSUSA/00002014/201706, il est nécessaire d'actualiser et d'harmoniser l'information sur tous les médicaments autorisés en Suisse contenant le principe actif méthotrexate. Les passages existants sur la grossesse, la contraception et la fertilité doivent être adaptés.**
- **Grossesse: Des avortements spontanés ont été observés chez 42,5% des femmes enceintes sous méthotrexate à de faibles doses (moins de 30 mg/semaine). Chez les patientes présentant une pathologie similaire et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate, le taux d'avortements rapportés était de 22,5%. Des malformations congénitales graves sont survenues pour 6,6% des naissances vivantes issues de femmes qui avaient reçu du méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse. Chez les patientes présentant une pathologie similaire et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate, environ 4% des naissances vivantes ont été touchées.**
- **Contraception chez les hommes: Dans des expérimentations animales, le méthotrexate s'est révélé génotoxique, si bien que le risque de répercussions génotoxiques sur le sperme ne peut pas être totalement exclu. Les preuves cliniques limitées ne suggèrent pas qu'il existe un risque accru de malformations ou de fausses couches lorsque le père a reçu du méthotrexate à de faibles doses (moins de 30 mg/semaine). Concernant les doses plus élevées, les données ne sont pas suffisantes pour estimer le risque de malformations ou de fausses couches après l'exposition paternelle.**

Informations générales

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui appartient à la classe des antimétabolites et des immunosuppresseurs. Initialement développé en tant qu'agent chimiothérapeutique, le méthotrexate est également fréquemment utilisé à faible dose dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes.

Les thèmes Contraception/fertilité chez les hommes et Grossesse/exposition avant la grossesse en rapport avec le méthotrexate ont été évalués par l'EMA dans le cadre d'un examen du PSUR (periodic safety update report, rapport périodique actualisé relatif à la sécurité) susmentionné de la procédure d'évaluation unique (single assessment procedure). La littérature récente^a concernant l'étude des répercussions d'un traitement par le méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) sur la fertilité chez l'homme et sur l'évolution et l'issue de la grossesse suite au traitement du père n'a pas montré de risque excessif, mais seulement un effet transitoire du méthotrexate à faible dose sur la fertilité masculine.

^a Weber-Schoendorfer C, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63.

Le risque cumulé d'avortements spontanés et de malformations congénitales graves après l'exposition au méthotrexate à de faibles doses (moins de 30 mg/semaine) a récemment fait l'objet d'une vaste étude prospective (Weber-Schöndorfer et al. 2014^b). Dans cette étude, des avortements spontanés ont été observés chez 42,5% des femmes enceintes sous méthotrexate à de faibles doses (moins de 30 mg/semaine). En comparaison, le taux d'avortements rapportés chez les patientes présentant une pathologie similaire et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate était de 22,5%. Des malformations congénitales sont survenues pour 6,6% des naissances vivantes issues de femmes qui avaient reçu du méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, contre 2 à 3% des naissances vivantes dans la population globale et environ 4% chez les patientes présentant une pathologie similaire et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate. Par ailleurs, aucune augmentation des avortements spontanés ou des malformations congénitales n'a été rapportée dans l'étude chez les femmes ayant reçu du méthotrexate avant la grossesse.

Les informations professionnelles et les informations destinées aux patients ont été actualisées afin de mieux refléter les connaissances scientifiques actuelles.

Recommandations pour les professionnels

Les médecins prescripteurs doivent se familiariser avec les mises en garde actualisées. Les patientes en âge de procréer doivent être informées des effets possibles sur la fertilité et des conséquences potentielles, telles que des avortements spontanés et des malformations congénitales. Lorsque des femmes en âge de procréer sont traitées par le méthotrexate, elles doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant toute la durée du traitement et au moins six mois après. Si une grossesse débute au cours du traitement par le méthotrexate ou jusqu'à six mois après, une consultation médicale sur le risque pour l'enfant d'effets délétères liés au traitement doit avoir lieu. Les patients masculins sexuellement actifs ou leurs partenaires féminines doivent utiliser des méthodes de contraception fiables pendant toute la durée du traitement par le méthotrexate et au moins six mois après la fin du traitement. Pendant cette période, les hommes ne doivent pas non plus faire don de leur sperme.

Les rubriques de l'information professionnelle sur les médicaments concernant la grossesse, l'allaitement et la fertilité qui ont été remaniées se trouvent à l'Annexe 1.

Les informations professionnelles et les informations destinées aux patients actualisées pour chaque médicament concerné seront publiées sur <http://www.swissmedicinfo.ch>.

Annonce d'effets indésirables d'un médicament

Pour annoncer des effets indésirables d'un médicament (EI), Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonce (Système électronique Vigilance – ELViS) développé à cette fin. Vous trouverez toutes les informations nécessaires à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Coordonnées

Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, veuillez vous adresser aux titulaires d'autorisation correspondantes ci-dessous:

Entreprise	Médicament	Tél.: / fax:	e-mail
Accord Healthcare AG	Methotrexat Accord®	Tél.: 061 425 46 80 Fax: 061 425 46 88	info_ch@accord-healthcare.com
Gebro Pharma AG	Metobject® Metobject®	Tél: 061 926 88 33 Fax: 061 926 88 44	info@gebro.ch

^b Weber-Schoendorfer C, et al.: Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.

	Autoinjecteur		
Mepha Pharma AG	Methotrexat-Mepha rheuma/derm	Tél: 0800005588	medizinschweiz@mepha.ch
Nordic Pharma GmbH	Nordimet [®] Nordimet [®] Pen	Tél: 043 444 92 91 Fax: 043 444 92 89	info.ch@nordicpharma.com
Orion Pharma AG	Methotrexat Farmos Methotrexat Orion	Tél: 041 767 40 90 Fax: 041 767 40 99	info.switzerland@orionpharma.com
Pfizer PFE Switzerland GmbH	Methotrexat Pfizer [®]	Tél.: 043 495 71 11	EUMedinfo@pfizer.com
Sandoz Pharmaceuticals AG	Methotrexat Sandoz [®] Methrex [®]	Tél: 041 763 74 11 Fax: 041 763 74 00	info.switzerland@sandoz.com
Teva Pharma AG	Methotrexat-Teva onco, injection	Tél: 0800005588	medizinschweiz@mepha.ch

Annexe 1: Les modifications de l'information sur le médicament en accord avec Swissmedic (le texte nouveau est en caractères gras et souligné, le texte effacé est barré)

...

Rubrique «Mises en garde et précautions»:

Fertilité et reproduction

Fertilité

Il a été rapporté que le méthotrexate administré chez l'humain provoquait une oligospermie, des troubles menstruels et une aménorrhée au cours du traitement et pendant une courte durée après son interruption. De plus, le méthotrexate peut altérer la fertilité en influençant la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant la durée du traitement. Ces effets semblent réversibles après l'arrêt du traitement.

Tératogénicité - risque pour la reproduction

Le méthotrexate entraîne chez l'être humain une embryotoxicité, des fausses couches et des malformations fœtales. Les conséquences possibles sur la fertilité, les avortements spontanés et les malformations congénitales doivent donc être abordées avec les patientes en âge de procréer (voir «Grossesse/Allaitement»). Avant l'utilisation de «dénomination médicament», l'absence de grossesse doit être confirmée. Lorsque des femmes en âge de procréer sont traitées, elles doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant toute la durée du traitement et au moins six mois après. Pour les informations concernant la contraception chez les hommes, voir la section «Grossesse, Allaitement».

Rubrique «Grossesse, Allaitement»:

...

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement par le méthotrexate et doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant au moins 6 mois après la fin du traitement par le méthotrexate (voir section «Mises en garde et précautions»). Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformation lié au méthotrexate. En outre, la présence d'une grossesse doit être exclue avec certitude par des examens appropriés tels qu'un test de grossesse. Pendant le traitement, des tests de grossesse doivent être réalisés selon les besoins cliniques (p. ex. après un défaut de contraception). Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées en matière de prévention et de planification des grossesses.

Contraception chez les hommes

On ignore si le méthotrexate s'accumule dans le sperme. Dans des expérimentations animales, le méthotrexate s'est révélé génotoxique, si bien que le risque de répercussions génotoxiques sur le sperme ne peut pas être totalement exclu. Les preuves cliniques limitées ne suggèrent pas qu'il existe un risque accru de malformations ou de fausses couches lorsque le père a reçu du méthotrexate à de faibles doses (moins de 30 mg/semaine). Concernant les doses plus élevées, les données ne sont pas

suffisantes pour estimer le risque de malformations ou de fausses couches après l'exposition paternelle.

Par mesure de précaution, les patients masculins sexuellement actifs ou leurs partenaires féminines doivent utiliser des méthodes de contraception fiables pendant toute la durée du traitement par le méthotrexate et au moins 6 mois après la fin du traitement. Pendant cette période, les hommes ne doivent pas non plus faire don de leur sperme.

Grossesse

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour les indications non oncologiques (voir «Contre-indications»). Si une grossesse survient au cours du traitement par le méthotrexate et jusqu'à 6 mois après, une consultation médicale sur le risque d'effets délétères pour l'enfant, en rapport avec le traitement, doit avoir lieu. En outre, des examens échographiques doivent être pratiqués afin de confirmer l'évolution normale du fœtus.

Des expérimentations animales ont montré une toxicité sur la reproduction, en particulier au premier trimestre (voir «Données précliniques»). Le méthotrexate s'est avéré tératogène chez l'humain; on a observé qu'il provoquait la mort du fœtus, des fausses couches et/ou des malformations fœtales (notamment cranio-faciales, cardiovasculaires et touchant le système nerveux central et les extrémités).

Le méthotrexate est un puissant tératogène humain qui augmente le risque d'avortements spontanés, de troubles de la croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.

- Des avortements spontanés ont été observés chez 42,5% des femmes enceintes sous méthotrexate à de faibles doses (moins de 30 mg/semaine). Chez les patientes présentant une pathologie similaire et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate, le taux d'avortements rapportés était de 22,5%.
- Des malformations congénitales graves sont survenues pour 6,6% des naissances vivantes issues de femmes qui avaient reçu du méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse. Chez les patientes présentant une pathologie similaire et traitées par d'autres médicaments que le méthotrexate, environ 4% des naissances vivantes ont été touchées.

Il n'existe pas suffisamment de données concernant l'exposition à des doses plus élevées de méthotrexate (doses supérieures à 30 mg/semaine) pendant la grossesse, mais il faut s'attendre à des taux supérieurs d'avortements spontanés et de malformations congénitales.

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

En cas d'administration aux femmes enceintes, le méthotrexate peut entraîner le décès du fœtus, une embryotoxicité, un avortement ou des effets tératogènes (malformations crânio-faciales, cardiovasculaires et des extrémités) (voir également «Données précliniques»). Le méthotrexate est contre-indiqué chez la femme enceinte. Pour les femmes en âge de procréer, toute grossesse potentielle doit donc être exclue avant le début du traitement. En outre, elles doivent être entièrement informées des risques importants pour le fœtus en cas de grossesse survenant pendant un traitement par le méthotrexate (mort du fœtus et/ou malformations). Une méthode de contraception doit être utilisée lorsque l'un des membres d'un couple est traité par le méthotrexate. La littérature recommande de laisser s'écouler 3 à 12 mois entre la fin d'un traitement par le méthotrexate de l'un des membres d'un couple et le début d'une grossesse. Le thème des risques sur la reproduction doit être abordé avec les hommes et les femmes recevant le traitement au méthotrexate.

Allaitement

Comme il y a un risque d'effets secondaires graves pour un enfant allaité, le méthotrexate est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Le rapport concentration dans le lait maternel/concentration plasmatique le plus élevé était de 0,08/1.

Fertilité

Le méthotrexate altère la spermatogenèse et l'ovogenèse, et peut diminuer la fertilité. Il a été rapporté que le méthotrexate administré chez l'humain provoquait une oligospermie, des troubles menstruels et une aménorrhée. Ces effets semblent réversibles après l'arrêt du traitement.