



## Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2016

### Méthotrexate par voie orale : Décès liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire

*Information destinée aux rhumatologues, dermatologues, médecins généralistes, oncologues, internistes, urgentistes, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, infirmières libérales, directeurs de soins, personnel soignant et directeurs d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)*

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant des spécialités à base de méthotrexate par voie orale souhaitent vous communiquer les informations suivantes.

Depuis 2007, des erreurs de prises du méthotrexate par voie orale (prises quotidiennes au lieu de prises hebdomadaires) ont été rapportées, la plupart associées à des événements indésirables graves d'évolution parfois fatale. La survenue de ces erreurs a conduit à la mise en place de mesures correctives consistant notamment en l'ajout de mises en garde dans le RCP et la notice, insistant sur le danger d'une prise quotidienne et recommandant au prescripteur de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré. Un avertissement explicite dans un encadré rouge figure également sur les boîtes de ces médicaments stipulant qu'ils doivent être pris une fois par semaine.

Malgré la mise en œuvre de ces mesures, l'ANSM a régulièrement connaissance de cas d'erreurs médicamenteuses pouvant être liés à une incompréhension de la fréquence de prise, soit à domicile par le patient, soit en EHPAD ou en établissement de santé (et plus particulièrement dans les services de soins non familiarisés avec ce traitement).

#### Résumé

- La prise de méthotrexate par voie orale doit s'effectuer **une seule fois par semaine et la posologie doit s'exprimer en mg/semaine et en nombre de comprimés/semaine** quelle que soit l'indication.
- Il est rappelé au prescripteur qu'il est nécessaire de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré. **Ce jour doit être déterminé avec le patient.**
- **Les patients âgés et/ou présentant des troubles cognitifs doivent bénéficier d'une attention particulière du fait du risque plus important d'erreur de prise.** Un passage à l'administration par voie sous cutanée d'une spécialité à base de méthotrexate ayant les mêmes indications que la voie orale, est à envisager chez ces patients.
- **Mise à disposition d'un feuillet à remettre par le pharmacien d'officine aux patients lors de la délivrance de leur traitement en ville.**
- **Mise à disposition d'un feuillet destiné aux EHPAD et aux établissements de santé.**  
Pour les établissements de santé, ce feuillet sera à diffuser par les pharmaciens aux services de soins à chaque dispensation de méthotrexate. Ce feuillet doit être conservé par le personnel soignant avec le traitement du patient.

**Cette information doit être largement diffusée auprès des professionnels de santé de votre service.**

#### Informations complémentaires

Les professionnels de santé sont invités à diffuser largement cette information et à veiller à la bonne utilisation des feuillets mis à disposition afin de sécuriser le circuit du médicament du méthotrexate.

Pour rappel, pour les établissements de santé, « les erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire de méthotrexate » font partie de la liste des actions prioritaires 12 Never Events<sup>1</sup>.

Pour télécharger les feuillets et rechercher des informations complémentaires, consultez le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr> (rubrique Dossiers > sécurité du médicament à l'hôpital). Vous pouvez également vous référer à la base de données publique des médicaments : [www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

Pour toute commande complémentaire de feuillets, nous vous invitons à contacter le laboratoire concerné (cf. liste ci-dessous).

### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Par ailleurs, les erreurs médicamenteuses n'ayant pas entraîné d'effet indésirable peuvent être déclarées directement à l'ANSM.

### Information médicale

Si vous avez des questions ou pour toute information complémentaire concernant l'utilisation de méthotrexate, vous pouvez contacter le service d'information médicale de la spécialité concernée.

Dénomination	Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché
IMETH Gé 2,5 mg comprimé IMETH 10 mg comprimé	Nordic Pharma- Information médicale et Pharmacovigilance 254 Bd Saint Germain 75007 Paris Tél : 01 70 37 28 00 Fax : 01 70 37 28 29 Email : <a href="mailto:pv@nordicpharma.com">pv@nordicpharma.com</a>
METHOTREXATE BELLON 2,5 mg comprimé	Sanofi-Aventis France 82, av Raspail. 94250 Gentilly Tél Info médicale et pharmacovigilance : France métropolitaine : 0 800 39 40 00 (numéro vert) DOM-TOM: 0800 626 626 (numéro vert) Fax : 01 57 63 21 99
NOVATREX 2,5 mg, comprimé	Pfizer PFE France 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris Tél : 01 58 07 34 40 (Information médicale)

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

<sup>1</sup> CIRCULAIRE N°DGOS N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé

## A l'attention des patients traités par méthotrexate par voie orale

Plusieurs patients sous méthotrexate ont pris leurs comprimés tous les jours au lieu **d'une seule fois par semaine**. Ce type d'erreur est dangereux : il conduit à un surdosage qui peut provoquer des effets indésirables graves, pouvant être d'issue fatale.



- 1 Soyez vigilants et respectez strictement la prise 1 seule fois par semaine (prise unique).
- 2 Si ce n'est pas déjà fait, discutez avec votre médecin du jour qui vous convient le mieux.
- 3 Demandez à votre pharmacien de l'indiquer sur la boîte de votre médicament ou sur cette fiche.
- 4 Pour éviter toute erreur sur le jour de prise, reportez aussi la date dans votre agenda ou sur un calendrier.

A REMPLIR PAR VOTRE PHARMACIEN  
(cette fiche est à conserver avec votre traitement) :

NOM DU MÉDICAMENT PRESCRIT :

Dose par semaine (mg)

Nombre de comprimé(s)  
PAR SEMAINE  
EN 1 PRISE UNIQUE

COCHEZ LE JOUR DE PRISE DES COMPRIMÉS (ET UNIQUEMENT 1 JOUR PAR SEMAINE) :

	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
Nombre de comprimé(s)							

**Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou un service médical d'urgences (15).**

### SYMPTÔMES LIÉS AU SURDOSAGE

Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs des symptômes suivants : ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles.

Pour toute question ou pour plus d'information, consultez la notice présente dans la boîte ou contactez votre médecin ou votre pharmacien.

## A l'attention des pharmaciens hospitaliers et des directeurs d'EHPAD pour transmission lors de chaque dispensation

Plusieurs patients sous méthotrexate ont reçu des comprimés tous les jours au lieu d'une seule fois par semaine. Ce type d'erreur peut conduire à un surdosage qui peut provoquer des effets indésirables graves, pouvant être d'issue fatale.

**MÉTHOTREXATE**  
**VOIE ORALE**  
Une prise  
1 jour par semaine

**1** **Soyez vigilants** et veillez à ce que le médicament soit pris uniquement 1 seule fois dans la semaine (prise unique).

**2** Il est important de demander au patient le jour habituel de prise de méthotrexate et de l'indiquer dans son dossier, sur la boîte du médicament et sur cette fiche.

A REMPLIR PAR LE SERVICE DE SOINS  
(cette fiche est à conserver avec le traitement du patient) :

NOM DU MÉDICAMENT PRESCRIT :

NOM DU PATIENT :

Dose par semaine (mg)

Nombre de comprimé(s)  
**PAR SEMAINE**  
**EN 1 PRISE UNIQUE**

COCHEZ LE JOUR DE PRISE DES COMPRIMÉS (ET UNIQUEMENT 1 JOUR PAR SEMAINE) :

LUNDI

MARDI

MERCREDI

JEUDI

VENDREDI

SAMEDI

DIMANCHE

Nombre de  
comprimé(s)

**Si le patient a reçu plus de comprimés qu'il n'aurait dû, prévenez le médecin et arrêtez le traitement.**

### SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

**1. Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs des symptômes suivants :** ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles, réactions hématologiques telles que leucopénie, thrombocytopenie, anémie et pancytopenie. 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.

**2. Traitement recommandé, qui doit être prescrit par le médecin, en cas de surdosage (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit) :** le patient peut être 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 du folinate de calcium (et non d'acide folique). La posologie sera adaptée en fonction des taux plasmatiques de méthotrexate et ceux-ci détermineront la durée optimale du traitement par folinate de calcium. Un surdosage important nécessite une hyperhydratation alcaline afin de limiter sa précipitation et/ou celle de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide. L'hémodialyse à haut débit et l'hémoperfusion ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate.