



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

Antimétabolite



- Cytotoxique de la famille des antifolates : **inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase** permettant de bloquer la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire
- Indication : traitement d'entretien des **leucémies aiguës lymphoblastiques** chez adultes, enfants et adolescents
D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²



- Comprimé rond de couleur jaune-crème, dosé à **2,5 mg ou 10 mg** (ACCORD)
- Plaquette de 12 comprimés
- Conservation à température < 25°C, à l'abri de la lumière, ne pas déconditionner dans un pilulier

- Prescription par un médecin hospitalier ou de ville (liste I)
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

Posologie usuelle recommandée chez l'adulte : 25 mg/m² une fois par semaine

Les posologies sont variables selon les protocoles, elles doivent être ajustées selon la réponse clinique et la tolérance hématologique. Le méthotrexate est le plus souvent utilisé en association.

Une supplémentation en acide folique à une dose ≥ 5 mg/semaine est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate. Ce dernier ne doit pas être pris le même jour que le méthotrexate.

- IR **modérée** : diminuer posologie 10 à 20 mg/m²
- IR **sévère** : contre-indication
- IH **légère à modérée** : absence de recommandations
- IH **sévère** : contre-indication

Modalités de prise : 1 prise/semaine

Un jour précis dans la semaine, pendant ou en dehors des repas

Comprimés à avaler en entier, sans casser, couper, écraser, mâcher ou diluer

• En cas d'oubli :

- d'une prise de < 24h : prendre le traitement dès que possible ; continuer le traitement au jour habituel la semaine suivante. Ne pas prendre de dose supplémentaire/ne pas doubler la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

- d'une prise > 24h : contacter le prescripteur afin d'adapter la conduite à tenir : prise dès que possible et décalage du jour de prise de sorte à respecter un intervalle de 7 jours ou bien prise reportée au jour habituel la semaine suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

• **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement le jour et à la dose habituels. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

• **En cas de surdosage** : adresser le patient dans une unité de soins oncologiques spécialisés (hyperhydratation alcaline et administration de folinate de calcium, antidote spécifique du méthotrexate)

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

| | |
|---|---|
| ◆ NFS et plaquettes | ◆ Surveillance tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis mensuelle. |
| ◆ Fonction hépatique | ◆ Surveillance avant chaque administration de méthotrexate (transaminases, phosphatases alcalines, albumine, bilirubine, sérologie des hépatites B et C) surtout si traitement prolongé. Vérification auprès du patient de la consommation d'alcool |
| ◆ Fonction rénale | ◆ Surveillance avant chaque administration de méthotrexate (créatinine, clairance de la créatinine) avec éventuelles adaptations des doses. Informer le patient des signes évocateurs à surveiller (œdèmes, dysurie, hématurie) |
| ◆ Fonction respiratoire | ◆ Vérifier la fonction respiratoire chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires avant le début du traitement (contre-indication en cas d'insuffisance respiratoire chronique) |
| ◆ Contraception chez les femmes et les hommes | ◆ Contraception hautement efficace pendant et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement |
| ◆ Grossesse/Allaitement | ◆ Traitement contre indiqué pendant la grossesse et l'allaitement |
| ◆ Intolérance ou allergie | ◆ Traitement non recommandé si maladie rare héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose |

| Niveau | Médicaments concernés | Nature de l'interaction médicamenteuse |
|---------------------------------|---|--|
| Contre-indication | Vaccins vivants atténués | Risque de maladie vaccinale généralisée. Contre – indication également pendant les 6 mois à 1 an suivant l'arrêt du traitement |
| | <i>Probénécide, triméthoprim, acide acétylsalicylique</i> | Pour doses méthotrexate > 20 mg/semaine : ↗ toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de son élimination rénale |
| | <i>Acitrétine</i> | Risque de majoration de l' hépatotoxicité du méthotrexate |
| Association déconseillée | <i>Phénytoïne, fosphénytoïne</i> | Risque de survenue de convulsions par ↘ de l'absorption digestive de la phénytoïne ou ↗ toxicité du méthotrexate ou ↘ efficacité du méthotrexate par augmentation de son métabolisme hépatique |
| | <i>Kétoprofène, AINS</i> | Pour doses méthotrexate > 20 mg/semaine : ↗ toxicité hématologique du méthotrexate Pour le kétoprofène, respecter un intervalle de 12h entre la prise des 2 médicaments |
| | 1. Pénicillines, Ciprofloxacine 2. Tédizolide | 1. ↗ toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de son élimination 2. ↗ absorption du méthotrexate (Tédizolide VO) ou ↘ de son élimination (Tédizolide IV) |
| | IPP | Pour doses méthotrexate > 20 mg/semaine : ↗ toxicité du méthot. par ↘ élimination |
| Précaution d'emploi | <i>Ciclosporine</i> <i>acide acétylsalicylique</i> (pour doses méthotrexate ≤ 20 mg/semaine) | ↗ toxicité : Dosage des conc. sanguines de ciclosporine et de méthotrexate + adaptations posologiques si nécessaire. Contrôle hebdo de l'hémogramme les premières semaines. Surveillance ++ en cas d'altération de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. |
| A prendre en compte | Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles | ↔ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE) |

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IPP : Inhibiteurs de pompes à protons



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

| Toxicité | Conduite à tenir |
|--|--|
| Affections gastro-intestinales | |
| Nausées, vomissements | Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (≥ 3-5 vomissements/j , ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition). Si il s'agit d'un problème clinique persistant voir avec le spécialiste en oncologie pour passage à la forme IV. |
| Diarrhée | Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de nombre de 4 à 6 selles ou plus/jr par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre). |
| Stomatites | Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites ⁴). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (douleur, érythème diffus, ulcération confluyente, alimentation liquide) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Eruption cutanée, photosensibilité | Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullissant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Photosensibilité : avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (érythème sensible et couvrant 10-30 % de la surface corporelle) |
| Alopécie | Conseils hygiéniques (voir fiche patient). |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Anémie, leuconéutropénie, thrombopénie | Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (Hb : 10-8 g/dL ; GB : 3-2 g/L ; PNN : 1,5-1 G/L ; Plaquettes : 75-50 G/L). |
| Infektions et infestations | |
| Pneumonie, pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiose, cryptococcose,... | Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin. |



D'autres EI peuvent survenir : vertiges, signes neurologiques (troubles cognitifs, de l'humeur, dysesthésie crânienne), hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, douleurs osseuses, ostéoporose... (liste non exhaustive, voir RCP)

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients