



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

Antimétabolite

- Cytotoxique de la famille des antifolates : **inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase (DHFR)** permettant de bloquer la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire
- **Indication** : traitement d'entretien des **leucémies aiguës lymphoblastiques**



Ce médicament n'est plus commercialisé depuis le 25 février 2021.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²



- Comprimés ronds de couleur jaune-crème, dosés à **2,5 mg**
- Flacon de 20 comprimés
- Conservation à température ambiante, 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 : 10 à 15 mg/m² en une prise hebdomadaire

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.

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ^{1,3}



- IR **légère à modérée** : diminution des doses voire arrêt du traitement
- 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** : ne pas prendre la dose manquée, ni doubler la prise suivante. Poursuivre le traitement le jour et à la dose habituels. 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 avant et après chaque administration de méthotrexate
◆ Fonction hépatique	↔	Surveillance avant chaque administration de méthotrexate (transaminases, phosphatases alcalines, albumine, bilirubine, sérologie des hépatites B et C) surtout si traitement prolongé ou irradiation hépatique
◆ Fonction rénale	↔	Surveillance avant chaque administration de méthotrexate (créatinine, clairance de la créatinine) avec éventuelles adaptations des doses
◆ 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 non recommandé pendant la grossesse, surtout pendant le 1 ^{er} trimestre ; interrompre l'allaitement durant le traitement

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccin antiamarile	Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle
	Probénécide, triméthoprime, acide acétylsalicylique (pour des doses de méthotrexate > 20 mg/semaine)	↗ toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de son élimination rénale
	Acitrétine	Risque de majoration de l' hépatotoxicité du méthotrexate
Association déconseillée	Phénytoïne, fosphénytoïne	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
	Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile)	Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe.
	AINS (pour des doses de 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 des doses de méthotrexate > 20 mg/semaine)	Risque ↗ toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination
Précaution d'emploi	Ciclosporine	↗ toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate et adaptations posologiques si nécessaire.
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
Gastro-intestinale	
Nausées, vomissements	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (voir fiche gestion des EI ⁴).
Diarrhée	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique ± anti-infectieux selon étiologie ⁴ .
Stomatites, mucites	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques, bains de bouche ± anti-infectieux selon gravité ⁴ .
Dermatologique	
Eruption cutanée, photosensibilisation, alopecie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Antalgiques ± antihistaminiques ± émoullissants ± dermocorticoïdes ± traitement des surinfections selon la sévérité ⁴ .
Rénale	
Insuffisance rénale	Surveillance adaptée (voir page 1). Informer le patient des signes évocateurs à surveiller (œdèmes, dysurie, hématurie).
Hépatique	
Ictère, cirrhose, hépatite cytolytique, fibrose	Surveillance adaptée (voir page 1). Informer le patient des risques liés à la consommation de substances toxiques pour le foie (prise d'alcool, médicaments hépatotoxiques...).
Hématologique	
Leuconutropénie, thrombopénie, anémie	Surveillance adaptée (voir page 1). Informer le patient sur les symptômes évocateurs (fatigue, pâleur, essoufflement, hématomes...).
Pneumologique	
Pneumopathie interstitielle, fibrose	Surveillances clinique et radiologique adaptées (voir page 1).
Générale	
Toux, frissons, fièvre	Mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). Informer le patient que tout symptôme évocateur d'infection nécessite une information sans délai auprès du médecin.

 D'autres EI peuvent survenir : 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

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 29/04/2021) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)