

METHOTREXATE BELLON®

Methotrexate

INDICATION AMM

Le methotrexate est un analogue naturel de l'acide folique. Il agit par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase(DHFR). La voie de synthèse des bases puriques et pyrimidiques constituant l'ADN est donc bloquée.

Il est indiqué dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (traitement d'entretien).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament liste I. Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible : flacon de 20 comprimés jaune crème dosés à 2,5mg.

POSOLOGIE

La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² en une prise par semaine mais elle peut varier selon les protocoles.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre indiquées:

- tous les médicaments qui augmentent sa concentration plasmatique vont augmenter sa toxicité hématologique: probénicide; triméthoprime seul ou avec sulfamide; aspirine aux doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (pour des doses de Méthotrexate supérieures à 20 mg/semaine); phénylbutazone (y compris pour les formes locales).
- vaccins contre la fièvre jaune

Déconseillées:

- phénytoïne ou fosphénytoïne en traitement prophylactique (diminution de l'absorption)
- vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune). Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe.
- Pour des doses de Méthotrexate supérieures à 20 mg/semaine : IPP, AINS par voie générale. Pour le kétoprofène, respecter un intervalle de 12h entre la prise des 2 médicaments.
- pénicillines, ciprofloxacine

Précaution d'emploi :

- AVK (surveillance INR)

Cette liste n'est pas exhaustive, consulter le RCP.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Toxicité hématologique	Hémogramme hebdomadaire pendant les 3 premiers mois puis mensuel. Traiter toute infection avant le début ou la reprise du traitement.	Réversible, non cumulative. Une adaptation du traitement (arrêt et réduction de posologie) en fonction des résultats est à voir avec l'oncologue.
Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Traitement anti-diarrhéique éventuel en complément d'une réhydratation orale.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Dose dépendante. Apparaissent entre le 1 ^{er} et le 3 ^{ème} jour. Traitement antiémétique standard éventuel.

Ictère, cirrhose, hépatite cytolytique; fibrose	Surveillance des transaminases, surtout si traitement prolongé, ou irradiation hépatique.	Toxicité cumulative. Voir l'oncologue pour la suite du traitement.
Insuffisance rénale (rare)	Surveillance de la créatinine	Apparaît surtout à forte dose. Parfois irréversible. Boire abondamment et alcaliniser les urines par la prise de bicarbonate de sodium.
Pneumopathie (rare) (pneumopathie interstitielle ; fibrose)	Prudence en cas de toux sèche et/ou dyspnée. Surveillance clinique et radiologique si traitement prolongé.	Arrêter le traitement. Examen radiologique. Traitement symptomatique par un corticoïde.
Toxicité cutanéomuqueuse (alopécie; photosensibilisation; éruption cutanée...)	Protection du soleil	Utilisation d'une crème hydratante.

Le risque infectieux est augmenté: surveiller leur survenue au cours du traitement. Des signes neurologiques peuvent survenir (troubles cognitifs légers et transitoires, troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes). Risque d'hyperthermie, d'aménorrhée, d'azoospermie.

Une supplémentation en acide folique, à une dose ≥ 5 mg / semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose). Au préalable, contrôler les taux en vitamine B 12, chez les adultes âgés de plus de 50 ans. 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.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

-L'attention des patients doit être attirée **sur le respect des doses prescrites et sur le danger d'une prise quotidienne**. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le ou les jours de la semaine où ce médicament doit être administré.

-**En cas de surdosage**, il convient d'adresser le patient à une unité de soins oncologiques. Le traitement consiste en l'hyperhydratation alcaline et en l'administration de folinate de calcium (et non d'acide folique), antidote spécifique du méthotrexate.

-Surveillance du bilan hématologique (NFS, plaquettes) avant et après chaque traitement. Surveillance régulière des bilans rénaux et hépatiques avec adaptation des doses à voir avec l'oncologue : fonction de la clairance à la créatinine et à la bilirubinémie. ($Cl_{cr} > 60 \text{ ml/min} \rightarrow 100\% \text{ dose}$; $30 \text{ ml} < Cl_{cr} < 60 \text{ ml} \rightarrow 50\% \text{ dose}$; $Cl_{cr} < 30 \text{ ml} \rightarrow 25\% \text{ dose}$).

-Vérifier l'absence de grossesse avant l'administration de méthotrexate (contre indication). Utiliser un moyen de contraception efficace. De même, l'allaitement est contre indiqué.

-Vérifier la fonction respiratoire chez les patients tabagiques ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires avant la mise sous traitement.

-Eviter la consommation d'alcool. Utiliser avec précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives.

- **En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante**. Prendre la dose prévue le jour suivant et décaler les prises ultérieures d'une journée. Noter cet oubli dans le carnet de suivi.

- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur**.

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

- **Contactez rapidement le médecin prescripteur** en cas de:

- Dyspnée et/ou toux sèche pour faire pratiquer une radiographie pulmonaire
- Signes infectieux, signes hémorragiques
- Signes faisant suspecter une atteinte hépatique (ictère, prurit, douleurs abdominales) pour doser les transaminases.

Pour une information complète, se reporter au RCP.