

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 soumis à **prescription hospitalière** (LISTE I). Prescription **réservée** aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation disponible :



Flacon de 20 comprimés de couleur jaune-crème ronds dosés à 2,5 mg (5,33€).

A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

POSOLOGIE

La dose de METHOTREXATE® usuelle est de 10 à 15 mg/m² selon les protocoles.



La prise de METHOTREXATE® s'effectue **en une prise unique, une fois par semaine** (cette prise se fait le même jour d'une semaine à l'autre afin d'éviter toute confusion).

INTERACTIONS

Associations contre-indiquées:

- Tous les médicaments augmentant sa concentration plasmatique vont accroître sa toxicité hématologique: probénicide; triméthoprime seul ou avec sulfamide; aspirine (pour des doses supérieures à 15mg/semaine); phénylbutazone (y compris les formes locales).
- Phénytoïne ou fosphénytoïne en traitement prophylactique (diminution de l'absorption)
- Vaccins contre la fièvre jaune

Associations déconseillées:

- Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune). Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe.
- AINS par voie générale. Pour le kétoprofène, respecter un intervalle de 12h entre la prise des 2 médicaments.
- Pénicillines.
- **Antisécrétoires IPP: si méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine** : risque d'augmentation de sa toxicité par diminution de son élimination.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Toxicités hématologiques (trombopénie, leuconéutropénie, anémie)	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 le spécialiste.
Diarrhées	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
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.
Ictère, cirrhose, hépatite cytolytique, fibrose	Surveillance des transaminases, surtout si traitement prolongé ou irradiation hépatique.	Toxicité cumulative. Voir avec le spécialiste pour la suite du traitement.
Réactions allergiques (cutanées ou choc anaphylactique)	Les réactions allergiques peuvent être prévenues par des antihistaminiques ou des corticoïdes.	Arrêter le METHOTREXATE®. Traitement par antihistaminiques ou corticoïdes. Voir avec le spécialiste pour la suite du traitement (diminution des posologies ou arrêt).

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
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.
Mucites, stomatites	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.
Toxicité cutanéomuqueuse (photosensibilisation, éruption cutanée...)	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions prolongées au soleil. Protection solaire écran total.	Effets dose-dépendants. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.

Le risque infectieux est augmenté, une surveillance particulière est nécessaire.

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 **alopécie** peut survenir, elle est réversible à l'arrêt du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés de METHOTREXATE® doivent être avalés entiers à l'aide d'un grand verre d'eau.

L'attention des patients doit être attirée sur le respect des doses prescrites et sur le danger de la prise quotidienne. Il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le METHOTREXATE® doit être administré.



Il est conseillé au patient de s'aider d'un calendrier pour repérer les prises.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.

Le patient peut rapporter emballages et comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises.**



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



Ne pas laisser à la portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**



Evitez l'**exposition prolongée au soleil et protégez-vous** si vous devez le faire.



Ne pas prendre METHOTREXATE® en cas de grossesse et d'allaitement. Utilisez une méthode de contraception efficace.



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. (Clcr>60ml/min→100% dose ; 30ml<Clcr<60ml→50%dose ; Clcr<30ml →25% dose).



Le patient doit éviter la consommation d'alcool.



Le METHOTREXATE® est à utiliser avec précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives.



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



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



En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi. La prise des semaines suivantes devra être décalée d'une journée.

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- dyspnée et/ou toux sèche pour faire pratiquer une radiographie pulmonaire.
- apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang.
- démangeaisons, douleurs abdominales, coloration foncée des urines.
- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.



REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL.

- au CH Morlaix et à l'OMÉDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand