



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

méthotrexate

METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé

B/20 (CIP : 34009 306 706 8 2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC (2014)	L01BA01 (antinéoplasiques et immunomodulateurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- « Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien, - Polyarthrite rhumatoïde active, - Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante, - Psoriasis de l'adulte: • rhumatisme psoriasique, • psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes), • érythrodermie psoriasique, • psoriasis pustuleux généralisé. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 31/12/1997 (procédure nationale)	
	Modifications du RCP en date du 13 janvier 2012 (cf. « Annexe »)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01B	Antimétabolites
	L01BA	Analogues de l'acide folique
	L01BA01	méthotrexate

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 8 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de METHOTREXATE BELLON restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien,
- Polyarthrite rhumatoïde active,
- Formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante,
- Psoriasis de l'adulte:
 - rhumatisme psoriasique,
 - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes),
 - érythrodermie psoriasique,
 - psoriasis pustuleux généralisé. »

03.2 Posologie

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant cette rubrique avec en particulier l'ajout de la supplémentation en acide folique pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis (cf. « Annexe »).

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité¹ qui n'ont pas été retenues en raison de limites méthodologiques : il s'agit d'une étude rétrospective non randomisée ayant évalué l'efficacité du méthotrexate en association à un anti-TNF alpha par rapport à un anti-TNF alpha seul, et dans laquelle la répartition des différents anti-TNF alpha dans chaque groupe n'était pas précisée.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période du 1^{er} janvier 2008 au 30 juin 2014 ainsi qu'une revue complémentaire de la base de pharmacovigilance du laboratoire du 1^{er} juillet 2014 au 17 mars 2015).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 13 janvier 2012 notamment concernant les rubriques :

- « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » : précisions apportées sur la prise hebdomadaire recommandée du méthotrexate et ajout de la supplémentation en acide folique pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis ;
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout des interactions avec les médicaments néphrotoxiques, la ciprofloxacine, les antisécrotoires inhibiteurs de la pompe à protons et l'acitrétine.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015), METHOTREXATE BELLON a fait l'objet de 31 313 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Oncologie

Les données acquises de la science en oncologie, sur les leucémies aiguës lymphoblastiques^{2,3} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Le méthotrexate à doses standards garde une place majeure dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 septembre 2010, la place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. Ann Rheum Dis 2014;73(1):132-7.

² Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Leucémies aiguës de l'adulte – Guide ALD de la HAS - Novembre 2011

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic leukemia. Version 2. 2015

4.4.2 Rhumatologie et dermatologie

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte^{4,5}, l'arthrite juvénile idiopathique^{6,7}, le rhumatisme psoriasique de l'adulte^{8,9} et le psoriasis¹⁰ ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Le méthotrexate est le traitement de fond de première intention de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, du rhumatisme psoriasique de l'adulte et de l'arthrite juvénile idiopathique (notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signe systémique) et il est le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 septembre 2010, la place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Leucémies aiguës lymphoblastiques

- Il s'agit d'affections malignes qui engagent le pronostic vital.
- Ces spécialités sont un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le méthotrexate à doses standards garde une place majeure dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques.

5.1.2 Affections rhumatologiques : polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique

- La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique sont des maladies chroniques graves et invalidantes. Le rhumatisme psoriasique de l'adulte est une maladie chronique qui, dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le méthotrexate est le traitement de fond de première intention de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, du rhumatisme psoriasique de l'adulte et de l'arthrite juvénile idiopathique (notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signe systémique).

⁴ Gaujoux-Viala C et al. Recommandations de la société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 2014.

⁵ Smolen SJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.

⁶ HAS - Protocole national de diagnostic et de soins. Arthrite juvénile idiopathique. Juillet 2009.

⁷ 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis and Rheumatism 2013;65:2499–512.

⁸ Smolen JS et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force, Ann Rheum Dis 2014;1:73:6-16.

⁹ European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012; 71:4–12.

¹⁰ Nast et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. JEADV 2015, 29, 2277–94.

5.1.3 Psoriasis

- ▮ Le psoriasis en plaques est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Le méthotrexate est le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METHOTREXATE BELLON comprimé reste important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▮ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES PRINCIPALES MODIFICATIONS DU RCP DE METHOTREXATE BELLON

	Dernière version du RCP Methotrexate Bellon 2,5 mg évaluée par la Commission de la Transparence (version du 6 mai 2009)	Version RCP Methotrexate Bellon 2,5 mg en vigueur	Date rectificatif / Commentaires
4.2. Posologie et mode d'administration	L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne. Aussi, il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le ou les jour(s) de la semaine où METHOTREXATE BELLON doit être administré (voir rubrique 4.4). Voie orale : Posologie : • Leucémies aiguës lymphoblastiques La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² en une prise par semaine. Les posologies sont variables selon les protocoles ; elles doivent être ajustées selon la réponse clinique et la tolérance hématologique. Ce produit est le plus souvent utilisé en association. • Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg par semaine. L'institution du traitement doit être effectuée de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines. En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3e mois de traitement sans dépasser 25 mg par semaine. • Arthropathie idiopathique juvénile La posologie initiale recommandée est de 10 mg/m² par semaine. Celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg/m² par semaine. • Psoriasis de l'adulte La posologie recommandée est de 7,5 à 25 mg par semaine. L'institution du traitement doit être effectuée de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines. En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3e mois de traitement sans dépasser 30 mg par semaine.	L'attention des patients doit être attirée sur le respect de la dose prescrite et sur le danger d'une prise quotidienne. Aussi, il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le ou les jour(s) de la semaine où METHOTREXATE BELLON doit être administré (voir rubrique 4.4). Voie orale : Posologie : • Leucémies aiguës lymphoblastiques La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² en une prise par semaine. Les posologies sont variables selon les protocoles ; elles doivent être ajustées selon la réponse clinique et la tolérance hématologique. Ce produit est le plus souvent utilisé en association. • Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg, soit 3 à 6 comprimés par semaine, en prise unique. L'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines. En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3e mois de traitement sans dépasser 25 mg par semaine. • Arthropathie idiopathique juvénile La posologie initiale recommandée est de 10 mg/m² par semaine en une prise unique. Celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 20 mg/m² par semaine. • Psoriasis de l'adulte La posologie recommandée est de 7,5 à 25 mg, soit 3 à 10 comprimés par semaine, en prise unique. L'institution du traitement et ses ajustements doivent être effectués de façon progressive par paliers de 2,5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines. En cas d'inefficacité du traitement ou d'échec partiel, il est possible d'augmenter la posologie par paliers de 2,5 à 5 mg/mois à partir du 3e mois de traitement sans dépasser 25 mg par semaine. Supplémentation en acide folique Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une	Rectificatif d'AMM janvier 2012

		augmentation des enzymes hépatiques. Une supplémentation en acide folique, à une dose > 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose). 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. Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans. Puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.	
4.3. Contre-indications	Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : • allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients du produit, • Insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4), • Atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4), • insuffisance respiratoire chronique, • grossesse et allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable (voir rubrique 4.6), • en association avec la phénytoïne ou fosphénytoïne à visée prophylactique, le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), la phénylbutazone, les salicylés lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine (voir également la rubrique 4.5), • en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).	Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : • Insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4) • Atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4) • grossesse et allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable (voir rubrique 4.6). En association avec : - Le vaccin antiamarile - Le probénécide - Le triméthoprim - L'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques, antipyrétiques (>500mg par prise et/ou <3 g/l) ou anti-inflammatoires (> 1g par prise et/ ou > 3g/j)) lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine. - La phénylbutazone • Insuffisance respiratoire chronique. • Allergie connue au méthotrexate ou à l'un des excipients. • En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).	Rectificatif d'AMM novembre 2010 Information déplacée Information déplacée
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Mises en garde [...] Précautions particulières d'emploi [...] • En cas d'insuffisance rénale, il convient d'arrêter le traitement par méthotrexate ou, si le méthotrexate est formellement indiqué, de diminuer les doses et d'accroître la surveillance des patients car il y a un risque de majoration de la toxicité du méthotrexate. Le traitement sera interrompu en cas de persistance des signes d'insuffisance rénale. • En cas d'administration d'acide folique ou d'acide folinique, tenir compte du risque d'une diminution de l'efficacité du méthotrexate	Mises en garde spéciales [...] Précautions particulières d'emploi [...] • En cas d'insuffisance rénale, il convient d'arrêter le traitement par méthotrexate ou, si le méthotrexate est formellement indiqué, de diminuer les doses et d'accroître la surveillance des patients car il y a un risque de majoration de la toxicité du méthotrexate. Le traitement sera interrompu en cas de persistance des signes d'insuffisance rénale. • Chez les patients avec maladies inflammatoires (rhumatisme inflammatoire...), et ayant reçu des corticoïdes sur de longues périodes, le méthotrexate peut être considéré comme un facteur de risque d'ostéopathie et de fractures. Supplémentation en acide folique :	Rectificatif d'AMM novembre 2010 et janvier 2012

		Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide fohnique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques. Une supplémentation en acide folique, à une dose > 5 mg / semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose). 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. Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B 12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.	
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Interactions communes à tous les cytotoxiques + Anticoagulants oraux En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR. Associations contre-indiquées + Phénytoïne, fosphénytoïne (à visée prophylactique de l'éventuelle action convulsivant de l'anticancéreux) Décrit pour doxorubicine, danuorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, mitoxantrone, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate. Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. + Vaccin antiamarile (fièvre jaune) Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. Associations déconseillées + Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune): Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.	INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES Associations contre-indiquées + Vaccin antiamarile Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. Associations déconseillées + Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne). Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytostatique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne. + Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile): Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.	Rectificatifs d'AMM novembre 2010 et janvier 2012

	Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite). Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Phénytoïne, fosphénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie) Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, mitoxantrone, vincristine, vinblastine, biéomycine, méthotrexate. Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante. Associations à prendre en compte + Immunosuppresseurs: ciclosporine, tacrolimus, sirolimus Décrit pour doxorubicine, étoposide. immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération. Interactions spécifiques au méthotrexate Associations contre-indiquées + Probenécide Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide. + Triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole)	Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite). Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Antivitamine K Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR. Associations à prendre en compte + Immunosuppresseurs: ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus : immunodépression excessive avec risque de syndrome lympho-prolifératif. INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES NEPHROTOXIQUES L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus. (aciclovir, acide amidotrizoïque, acide clodronique, acide ioxaglique, acide ioxitalamique, adefovir, amikacine, amphotéricine b, carboplatine, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, colistine, dibekacine, foscarnet, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, iobitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromide, ioversol, isepamicine, kanamycine, methotrexate, netilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectinomycine, streptomycine, streptozocine, tacrolimus, tenofovir disoproxil, tobramycine, valaciclovir, valganciclovir, vancomycine) Associations à prendre en compte + Autres médicaments néphrotoxiques Risque de majoration de la néphrotoxicité. INTERACTIONS SPECIFIQUES AU METHOTREXATE Associations contre-indiquées + Probenécide Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide. + Triméthoprime	
--	---	---	--

	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques et diminution de son excrétion rénale ainsi que par inhibition additive de la dihydrofolate réductase. + Aspirine Augmentation de la toxicité notamment hématologique, du méthotrexate (déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés), pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine. + Phénylbutazone Quelle que soit la dose de méthotrexate et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales, augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par le phénylbutazone). Associations déconseillées + AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 Pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine, augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général), Pour le kétoprofène: respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par le kétoprofène et la prise de méthotrexate. + Pénicillines Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase). + Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine Majoration de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). + Phénylbutazone toutes formes y compris locales: Quelle que soit la dose de méthotrexate. Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (par diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Associations déconseillées + Kétoprofène : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général). Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate. + Autres AINS Avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine. Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). + Pénicillines Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines. + Ciprofloxacine Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la Ciprofloxacine. + Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par	
--	--	---	--

	Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Sulfamides antibactériens Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate: augmentation des concentrations plasmatiques de méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques par certains sulfamides. Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt. + AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 Pour des doses de méthotrexate inférieures à 15 mg/semaine, augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + Ciclosporine Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie: diminution réciproque des clairances des deux médicaments. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.	diminution de son élimination. + Acitrétine Risque de majoration de l'hépatotoxicité du methotrexate. Si l'association est jugée nécessaire, renforcer la surveillance du bilan hépatique. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Sulfamides antibactériens Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt + Acide acétylsalicylique utilisé à doses antiagrégantes plaquettaires : méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + Acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires: méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + AINS (autres que acide acétylsalicylique) : méthotrexate utilisé à faibles doses ou doses inférieures à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + Ciclosporine Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.	
--	---	--	--

		Associations à prendre en compte + Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons : méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.	
--	--	---	--