

**Classe pharmaco-thérapeutique : analogues de l'acide folique - Code ATC : L01BA04**

**MAJ 07/2023** - Source : EMA EPAR Alimta® [rév 27 du 03/05/2022](#)



**Pour plus d'informations concernant les génériques/hybrides de ce médicament, se référer au document veille JP.**

### MODALITÉS DE PRESCRIPTION

#### LISTE I

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

### POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Population	Posologie/ voie d'administration	Surveillance particulière
*Population adulte  *Patients âgés (> 65 ans)  *Patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine $\geq 45$ ml/min)	Pemetrexed : <b>500mg/m<sup>2</sup></b> de surface corporelle, en <b>perfusion IV de 10 min</b> , en J1 de chaque cycle de 21 jours.  <i>Si association au Cisplatine :</i> Cisplatine : <b>75mg/m<sup>2</sup></b> de surface corporelle en <b>perfusion de 2h</b> ( $\approx 30$ min après la fin de la perfusion de Pemetrexed), en J1 de chaque cycle de 21 jours	<u><b>Avant chaque administration, réaliser</b></u> * <b>NFS</b> avec taux de plaquettes * <b>Bilan biochimique</b> (évaluation fonction hépatique et rénale) <u><b>Avant chaque cycle, vérifier que :</b></u> * Polynucléaire neutrophiles $\geq 1\ 500$ cellules/mm <sup>3</sup> et nombre de plaquettes $\geq 100\ 000$ cellules/mm <sup>3</sup> . * Clairance de la créatinine $\geq 45$ ml/min. * Taux de bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la LSN * Taux de phosphates alcalines, ASAT et ALAT $\leq 3$ fois la LSN <i>NB : taux de phosphatases alcalines, ASAT et ALAT <math>\leq 5</math> fois la LSN acceptables en cas de métastases hépatiques.</i>
Insuffisance rénale (clairance de la créatinine $\leq 45$ ml/min)	<b>Utilisation non recommandée</b>	

#### ❖ Prémédication

- ✓ **dexaméthasone** (4mg $\times$ 2/j par voie orale) : à J-1, J et J+1
- ✓ **acide folique** (350 à 1000 $\mu$ g par voie orale) : au moins 5 doses dans les 7j qui précèdent la 1<sup>ère</sup> injection, puis poursuite pendant toute la durée du traitement, et pendant 21j après la dernière injection
- ✓ **vitamine B12** (1000 $\mu$ g en injection IM) : la semaine précédant la 1<sup>ère</sup> dose de pemetrexed, puis 1 $\times$  tous les 3 cycles

*Si association au Cisplatine :*

**pré/post médication** supplémentaire: **anti-émétique** + **hydratation** appropriée avant <sup>et/ou</sup> après la perfusion de Cisplatine.

### ❖ Ajustements de la dose :

- Au début d'un nouveau cycle : les ajustements de dose s'appuieront sur la **NFS au nadir** et la **toxicité non hématologique maximale** observée au cours du cycle précédent.
- Le traitement peut être **différé** le temps nécessaire à la récupération.
- Dès récupération, les patients doivent être à nouveau traités selon les recommandations des tableaux 1, 2 et 3, qui concernent le pemetrexed utilisé en monothérapie et en association avec le cisplatine.

Tableau 1 – Tableau de modification des doses d'ALIMTA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités hématologiques	
Au nadir : PNN < 500 /mm <sup>3</sup> et plaquettes ≥ 50 000 /mm <sup>3</sup>	75 % de la dose précédente (pour ALIMTA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm <sup>3</sup> quel que soit le taux de PNN	75 % de la dose précédente (pour ALIMTA et le cisplatine)
Au nadir : plaquettes < 50 000 /mm <sup>3</sup> avec saignement <sup>a</sup> , quel que soit le taux de PNN	50 % de la dose précédente (pour ALIMTA et le cisplatine)

<sup>a</sup> Ces critères répondent à la définition des saignements ≥ Grade 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998)

*En cas de toxicités non-hématologiques ≥ grade 3 (à l'exclusion d'une neurotoxicité), le traitement par pemetrexed doit être **suspendu jusqu'à résolution à un niveau ≤ niveau initial** du patient avant traitement. Le traitement doit être poursuivi selon les recommandations du tableau 2.*

Tableau 2 – Tableau de modification des doses d'ALIMTA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Toxicités non-hématologiques <sup>a,b</sup>		
	Dose d'ALIMTA (mg/m <sup>2</sup> )	Dose de cisplatine (mg/m <sup>2</sup> )
Toute toxicité de grade 3 ou 4, excepté mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Toute diarrhée nécessitant une hospitalisation (quel que soit le grade) ou diarrhée de grade 3 ou 4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
mucite de grade 3 ou 4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

<sup>a</sup> Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> A l'exclusion d'une neurotoxicité

*En cas de **neurotoxicité**, il est recommandé d'ajuster les doses de pemetrexed et de cisplatine comme précisé dans le tableau 3. Les patients **doivent arrêter le traitement si une neurotoxicité de grade 3 ou 4** est observée.*

Tableau 3 – Tableau de modification des doses d'ALIMTA (en monothérapie ou en association) et de cisplatine - Neurotoxicité		
Grade CTC <sup>a</sup>	Dose d'ALIMTA (mg/m <sup>2</sup> )	Dose de cisplatine (mg/m <sup>2</sup> )
0 - 1	100 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente
2	100 % de la dose précédente	50 % de la dose précédente

<sup>a</sup> Critères Communs de Toxicité (CTC) du National Cancer Institute (v2.0; NCI 1998)

Le traitement par pemetrexed doit être **arrêté** si le patient présente une toxicité hématologique ou non- hématologique de grade 3 ou 4 après 2 réductions de dose ou **immédiatement** si une neurotoxicité de grade **3 ou 4** est observée.

**MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Risque	Conduite à tenir
<b>Dépression médullaire</b>	Surveillance des patients pour myélosuppression Ne pas administrer si : - taux de polynucléaires neutrophiles < 1 500 cellules/mm <sup>3</sup> - taux de plaquettes < 100 000 cellules/mm <sup>3</sup> .
<b>Toxicité lié au traitement</b>	Prémédication par <b>acide folique</b> et <b>vitamine B12</b>
<b>Réactions cutanées</b>	Prémédication par la <b>dexaméthasone</b> (ou équivalent)
<b>Événements rénaux : insuffisance rénale aiguë, diabète insipide néphrogénique, nécrose tubulaire rénale</b>	<b>Surveillance régulière</b> de la fonction rénale, de signes et symptômes de nécrose tubulaire et de diabète insipide néphrogénique (dont hypernatrémie par exemple).
<b>Déshydratation sévère</b>	Toxicité gastro-intestinale du pemetrexed administré en association au cisplatine → traitement <b>anti-émétique</b> adéquat et <b>hydratation appropriée</b> .
<b>Maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle</b>	<b>Association déconseillée</b> avec des vaccins vivants atténués. Contre-indication avec le vaccin de la fièvre jaune.
<b>Pneumopathie radique</b>	Des cas de pneumopathies radiques ont été rapportés chez les patients traités par radiothérapie, soit avant, pendant ou après une chimiothérapie par cisplatine → attention particulière chez ces patients.
<b>Stérilité irréversible</b>	Conservation possible du sperme chez l'homme avant de débiter le traitement

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Source EPAR et ANSM/thésaurus IAM ([10/2020](#))

❖ **PROFIL DE METABOLISME :**

- **Élimination dans les urines** (70 à 90% de la dose est retrouvée inchangée dans les urines des premières 24h suivant l'administration).
- Liaison forte aux **protéines plasmatiques** (81%).

❖ **Tableau récapitulatif des IAM :**

**+ VACCINS contre la FIEVRE JAUNE**

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle	<b>Contre-indication</b> jusqu'à 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (ANSM) <b>Contre-indication (RCP)</b>
--	---

**+ VACCINS VIVANTS ATTENUÉS (autre que le vaccin de la fièvre jaune)**

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle (risque majoré chez les sujets immunodéprimés)	<b>Contre-indication</b> jusqu'à 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (ANSM) <b>Association déconseillée (RCP)</b>
--	--

**+ Olaparib**

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique	<b>Association déconseillée (ANSM)</b>
---	--

**+ Phénytoïne** (et, par extrapolation fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne, ou risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.	<b>Association déconseillée (ANSM)</b>
--	--

**+ AINS** (dont acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires) **chez les INSUFFISANTS RENAU FAIBLES A MODERES** (clairance de la créatinine entre 45 ml/min et 79 ml/min)

Majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Association <b>déconseillée (ANSM)</b></li> <li>- Association <b>déconseillée</b> avec des AINS de J-2 à J+2 suivant l'administration de pemetrexed. (RCP)</li> <li>- Avec les AINS à <b>demi-vie longue</b> (ex : piroxicam) : association <b>déconseillée</b> au moins 5 jours avant, le jour même (J), et au moins les 2 jours suivant l'administration de pemetrexed. Si administration concomitante nécessaire, surveillance ++ en particulier gastro-intestinale et de la myélosuppression. (RCP)</li> </ul>
--	---

**+ AINS** (dont acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires) **à forte doses chez les patients avec une fonction rénale normale**

Majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS)	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance fonction rénale (RCP, ANSM)
--	--

**+ Médicaments NEPHROTOXIQUES** (ex : aminosides, diurétiques de l'anse, dérivés du platine, ciclosporine)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale)	<b>Précaution d'emploi (RCP) :</b> surveillance de la clairance de la créatinémie si nécessaire
---	---

**+ Substances sécrétées au niveau tubulaire** (ex : probénécide, pénicilline)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale)	<b>Précaution d'emploi (RCP) :</b> surveillance de la clairance de la créatinémie si nécessaire
---	---

**+ Cisplatine**

Risque de toxicité gastro-intestinale et de déshydratation : administrer un traitement anti-émétique adéquat et une hydratation appropriée, avant et/ou après l'administration du traitement. (RCP)	
---	--

**+ Antivitamines K (AVK)**

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroit, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.	<b>Précaution d'emploi (RCP, ANSM)</b> Contrôle plus fréquent de l'INR
--	---

**+ Flucytosine**

Risque de majoration de la toxicité	<b>A prendre en compte (ANSM)</b>
-------------------------------------	-----------------------------------

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale :

**PEMETREXED**

Nom commercial :

**ALIMTA®**

OMEDIT IDF 2023

Version : 22

Création : 12/2004  
 Révision : 07/2023

hématologique	
<b>+ Immunosuppresseurs</b>	
Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif	<b>A prendre en compte (ANSM)</b>

**GROSSESSE/ALLAITEMENT**

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
<b>Contraception</b>	<p><b>Chez la femme</b> en âge de procréer : utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement</p> <p><b>Chez l'homme</b> : ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement, et dans les 3 mois qui suivent son arrêt.</p>	
<b>Grossesse</b>	<b>CONTRE INDICATION</b>	<p>Chez l'animal : Toxicité de la reproduction, avec suspicion de malformations chez le fœtus</p> <p>Chez l'homme : Absence de données</p>
<b>Allaitement</b>	Interrompre l'allaitement pendant le traitement	Absence de données
<b>Fertilité</b>	Risque de stérilité irréversible → possibilité de conservation du sperme chez l'homme avant de débiter le traitement	