

NOTICE

LEDERTREXATE 2,5 mg comprimés

LEDERTREXATE 5 mg poudre pour solution injectable

LEDERTREXATE 5 mg/2 ml solution injectable

LEDERTREXATE Concentrate 1000 mg/10 ml solution à diluer injectable

LEDERTREXATE Concentrate 5000 mg/50 ml solution à diluer injectable

Méthotrexate

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques; cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

LEDERTREXATE PEUT PROVOQUER DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES. L'ADMINISTRATION DE FOLINATE CALCIQUE EST INDIQUEE POUR CONTRER CEUX-CI. EN CAS D'EFFETS INDESIRABLES, CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN. POUR DETECTER RAPIDEMENT LES EFFETS INDESIRABLES, IL FAUT QUE VOTRE MEDECIN VOUS EXAMINE REGULIEREMENT ET QUE DES ANALYSES DE SANG SOIENT EFFECTUEES.

EN CAS DE PSORIASIS OU DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, LA QUANTITE DE LEDERTREXATE DOIT ETRE ABSORBEE CHAQUE SEMAINE SUIVANT LA PRESCRIPTION DU MEDECIN. LORS DU TRAITEMENT AU LEDERTREXATE ET DURANT AU MINIMUM 12 SEMAINES APRES L'ARRET DU TRAITEMENT, TANT LES HOMMES QUE LES FEMMES DOIVENT PRENDRE DES MESURES ADEQUATES POUR EVITER LA CONCEPTION.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que LEDERTREXATE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser LEDERTREXATE
3. Comment utiliser LEDERTREXATE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels.
5. Comment conserver LEDERTREXATE
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE LEDERTREXATE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Groupe pharmacothérapeutique

Médicament contre la croissance excessive des cellules.

Indications thérapeutiques

LEDERTREXATE est indiqué pour le contrôle du psoriasis grave qui ne répond pas au traitement habituel. LEDERTREXATE est également utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde qui ne s'améliore pas sous traitement habituel et, dans certains cas, sur avis du médecin.

LEDERTREXATE est encore utilisé, seul ou combiné à d'autres médicaments anticancéreux, dans le traitement de certaines affections cancéreuses, telles que le choriocarcinome et autres tumeurs trophoblastiques, certaines leucémies (leucémie lymphoblastique aiguë), la méningite leucémique, le cancer du sein, les carcinomes de la tête et du cou, le cancer de la vessie, le mycosis fongoïde (lymphome de la peau), le cancer du poumon ou des bronches, les stades avancés des lymphomes non hodgkiniens, le cancer des os (ostéosarcome) non métastasant.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT D'UTILISER LEDERTREXATE

N'utilisez jamais LEDERTREXATE

En dehors d'une prescription expresse du médecin, il faut éviter l'utilisation de LEDERTREXATE en cas de :

- grossesse et allaitement;
- alcoolisme et maladies graves du foie;
- mauvais fonctionnement des reins;
- anémie grave ou déficience importante en certaines cellules du sang;
- déficience immunitaire;
- hypersensibilité (allergie) au méthotrexate ou à l'un des autres composants du médicament.

Faites attention avec Ledertrexate

LEDERTREXATE NE PEUT ÊTRE UTILISÉ QUE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN AYANT L'EXPÉRIENCE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE.

Le traitement par LEDERTREXATE peut s'accompagner d'effets indésirables potentiellement graves (voir la rubrique "**Quels sont les effets indésirables éventuels**"). Il convient donc de rester sous étroite surveillance du médecin. La plupart de ces effets sont réversibles lorsqu'ils sont détectés rapidement. L'utilisation de LEDERTREXATE à hautes doses demande la plus grande prudence.

Des décès ont été rapportés avec l'utilisation du méthotrexate dans le traitement de cancers, de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde. En raison de la possibilité d'effets indésirables graves occasionnellement fatals, LEDERTREXATE doit être réservé aux patients souffrant d'affections cancéreuses menaçant le pronostic vital, de psoriasis grave, réfractaire, invalidant, qui a insuffisamment répondu aux traitements conventionnels, ou de polyarthrite rhumatoïde classique ou manifeste, grave et évolutive, qui a insuffisamment répondu aux traitements conventionnels.

Un contrôle régulier, y compris une prise de sang, doit faire partie du traitement par LEDERTREXATE. Ces contrôles sont indispensables pour détecter les signes précoces d'une éventuelle toxicité.

LEDERTREXATE doit être utilisé avec la plus extrême prudence en cas d'ulcère à l'estomac ou à l'intestin. En cas de diarrhée grave ou d'inflammation de la bouche avec ulcération, il sera nécessaire d'interrompre le traitement; sinon, il existe un risque d'inflammation intestinale avec hémorragie ou de perforation intestinale (voir rubrique "**Quels sont les effets indésirables éventuels**").

LEDERTREXATE peut être toxique pour les tissus formant les cellules sanguines (voir rubrique "**Quels sont les effets indésirables éventuels**"). Une diminution significative du nombre de cellules sanguines provoquée par LEDERTREXATE peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Des lymphomes malins peuvent survenir avec des doses réduites de LEDERTREXATE. Ces lymphomes peuvent régresser après l'arrêt du méthotrexate; ils ne nécessitent donc pas toujours un traitement spécifique.

LEDERTREXATE peut être toxique pour le foie (voir rubrique "**Quels sont les effets indésirables éventuels**"). La prudence s'impose en présence d'une lésion du foie ou en cas de diminution de la fonction du foie. La fonction du foie doit être régulièrement évaluée pendant le traitement par LEDERTREXATE, en particulier en cas d'utilisation prolongée. En cas de psoriasis, le foie doit être examiné après l'absorption d'une dose totale de 1,5 g de LEDERTREXATE. L'effet toxique sur le foie est renforcé par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et par un âge avancé.

LEDERTREXATE est potentiellement toxique pour les poumons (voir rubrique "**Quels sont les effets indésirables éventuels**"). Cette toxicité peut être dangereuse, et peut se produire à tout moment du traitement, avec n'importe quel dosage. Elle n'est pas toujours totalement réversible. La survenue de symptômes pulmonaires (surtout une toux sèche, ainsi que la fièvre, une douleur thoracique, un

essoufflement) doit faire arrêter le traitement pour examen approfondi. Une pneumonie peut survenir, pouvant mener dans certains cas à une insuffisance respiratoire.

LEDERTREXATE doit être utilisé avec une extrême prudence en cas d'infection active; il est habituellement contre-indiqué chez les patients présentant une immunité déficiente.

Il est essentiel de suivre de près la fonction rénale par des prises de sang. Pour éviter une atteinte rénale, il faut absorber suffisamment de liquide. On conseille parfois de prendre du bicarbonate de soude. En présence d'une fonction rénale réduite, l'administration de LEDERTREXATE doit se faire avec beaucoup de prudence et avec une dose réduite.

Tout comme d'autres produits anticancéreux, le méthotrexate peut provoquer des effets indésirables dus à la destruction des cellules cancéreuses (syndrome de lyse tumorale) chez les patients avec des tumeurs à croissance rapide. Des mesures appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication. Celle-ci peut s'accompagner d'une atteinte rénale qui peut être prévenue par l'administration d'allopurinol (voir rubrique "**Utilisation d'autres médicaments**").

Des réactions dermatologiques graves, parfois fatales (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, nécrose cutanée, érythème polymorphe), peuvent survenir quelques jours après l'administration de LEDERTREXATE (voir rubrique "**Quels sont les effets indésirables éventuels**"). Ces réactions peuvent survenir à n'importe quelle dose, après administration unique ou multiple de méthotrexate chez l'adulte ou l'enfant. On a rapporté un rétablissement après interruption du traitement.

Des troubles neurologiques sévères, se manifestant souvent par des crises épileptiques, ont été rapportés, surtout chez les enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë traités par des doses moyennes de méthotrexate en intraveineux.

Les signes de toxicité neurologique doivent être contrôlés suivant une administration intrathécale de LEDERTREXATE (voir rubrique "**Quels sont les effets indésirables éventuels**").

Lorsque l'on associe LEDERTREXATE (habituellement à doses élevées) à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), il peut se produire une dépression inattendue et grave de la moelle osseuse, une diminution des cellules sanguines et une toxicité gastro-intestinale.

LEDERTREXATE provoque des fausses couches et/ou des anomalies congénitales (voir rubrique "**Grossesse et allaitement**"). Il n'est dès lors pas indiqué chez la femme enceinte souffrant de psoriasis. Dans les autres circonstances, votre médecin évaluera le rapport risques/bénéfices du traitement.

Des carences en folates peuvent augmenter les effets non désirés de LEDERTREXATE.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, la prise d'acide folique ou folinique peut diminuer certaines manifestations toxiques du méthotrexate. Avant de prendre un supplément en folates, il est conseillé de vérifier le taux de vitamine B₁₂, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans. Demandez conseil à votre médecin.

Informez toujours votre médecin de toute autre médication que vous prenez.

Si vous prenez déjà d'autres médicaments, veuillez lire également la rubrique "**Utilisation d'autres médicaments**".

Veillez consulter votre médecin si une des mises en garde mentionnées ci-dessus est d'application pour vous ou si elle l'a été dans le passé.

Utilisation d'autres médicaments

Des médicaments analgésiques et anti-inflammatoires du groupe des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ne peuvent pas être utilisés en même temps que des doses élevées de LEDERTREXATE. Leur administration avec des faibles doses de LEDERTREXATE doit se faire avec précaution.

Plusieurs substances telles que les salicylés, la phénylbutazone, la phénytoïne et les sulfamidés peuvent augmenter les effets non désirés de LEDERTREXATE.

Il faut également être prudent en cas d'utilisation simultanée de LEDERTREXATE avec du probénécide, le cisplatine, le léflunomide, l'azathioprine, la sulfasalazine, l'étrétinate, les rétinoïdes.

En cas d'utilisation simultanée de LEDERTREXATE et de mercaptopurine, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les doses.

LEDERTREXATE peut diminuer l'élimination de la théophylline par les reins.

Les antibiotiques oraux tels que les tétracyclines et le chloramphénicol peuvent diminuer l'absorption de LEDERTREXATE. Les pénicillines et les sulfamides peuvent réduire l'élimination du LEDERTREXATE par les reins. L'association avec le triméthoprim/sulfaméthoxazole peut aggraver les effets non désirés de LEDERTREXATE.

Les préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique peuvent diminuer l'action de LEDERTREXATE sous forme injectable. Des doses élevées de folinate calcique peuvent diminuer l'efficacité de LEDERTREXATE administré par voie intrathécale.

La vaccination à l'aide de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée lors d'un traitement au LEDERTREXATE ou pendant les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Demandez conseil à votre médecin si vous désirez vous faire vacciner.

L'administration simultanée de LEDERTREXATE et de radiothérapie peut augmenter le risque de nécrose des tissus mous et des os.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

LEDERTREXATE peut être administré sans tenir compte des repas.

Grossesse et allaitement

Toute grossesse doit être évitée quand l'un des deux partenaires est traité par LEDERTREXATE. Il faut prendre des mesures pour éviter la grossesse. La durée optimale de l'intervalle entre l'arrêt du traitement par méthotrexate chez l'un ou l'autre des partenaires et la grossesse n'est pas clairement établie (de 3 mois à un an selon les études).

L'utilisation de LEDERTREXATE pendant la grossesse peut donner lieu à des fausses couches ou à des anomalies de l'enfant. LEDERTREXATE ne peut pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le médecin le prescrit expressément.

Il est contre-indiqué aux femmes qui prennent LEDERTREXATE d'allaiter en raison de la possibilité de graves effets non désirés pour l'enfant.

Veillez demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets cités dans la rubrique "**Quels sont les effets indésirables éventuels**", tels que les vertiges et la fatigue, peuvent influencer l'aptitude à conduire un véhicule ou utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de LEDERTREXATE

Si votre médecin vous a informé que vous présentez une intolérance à certains sucres, veuillez consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT UTILISER LEDERTREXATE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

LEDERTREXATE a été administré dans un grand nombre de cas d'affections néoplasiques. Dans ces indications, il a été utilisé seul ou associé à d'autres antitumoraux ou à des médicaments hormonaux, combinés ou non à des traitements chirurgicaux ou radiothérapeutiques. Le schéma posologique et la dose dépendent très étroitement de la situation clinique.

Lorsqu'on utilise des doses élevées, on administrera également du folinate calcique pour limiter la toxicité du produit sur les lignées cellulaires normales.

Dose et moment de la prise

- Psoriasis

Schéma posologique conseillé au début :

a) Hebdomadaire, dosage unique.

Oral, intramusculaire ou intraveineux.

10 à 25 mg de LEDERTREXATE par semaine jusqu'à ce qu'un effet suffisant soit obtenu.

Habituellement, on ne dépassera pas 30 mg par semaine.

b) Dosage fractionné.

Oral.

Par semaine, trois fois un comprimé de 2,5 mg de LEDERTREXATE toutes les 12 heures.

La dose peut être adaptée jusqu'à ce qu'un résultat satisfaisant soit obtenu, après quoi une dose d'entretien est déterminée. Lorsque la réponse clinique optimale est obtenue, le schéma doit être réduit pour arriver à la quantité de LEDERTREXATE la plus faible possible et à une période de repos la plus longue possible. L'utilisation de LEDERTREXATE peut permettre de reprendre le traitement topique habituel, une mesure qui doit être encouragée.

- Polyarthrite rhumatoïde

Schéma posologique initial recommandé :

a) une fois par semaine, 7,5 mg (3 comprimés) en une seule administration par voie orale ou

b) une fois par semaine, trois fois un comprimé de 2,5 mg à intervalles de 12 heures.

La dose peut être adaptée jusqu'à ce qu'un résultat satisfaisant soit obtenu, après quoi une dose d'entretien est déterminée. La dose de chaque schéma peut être adaptée jusqu'à l'obtention du résultat optimal. Cette dose ne dépassera pas 20 mg par semaine. Lorsqu'une réponse suffisante est obtenue, chaque schéma doit être réduit à la dose efficace la plus faible possible.

- Autres cas

Suivant l'avis du médecin.

Mode d'emploi des formes injectables (pour le personnel soignant)

- LEDERTREXATE peut s'administrer par voie intramusculaire, intraveineuse (bolus ou perfusion), intraventriculaire, intra-artérielle ou intrathécale.
- LEDERTREXATE **solution injectable** est une solution prête à l'emploi. Cette solution peut toutefois être diluée au moyen d'une solution stérile de 0,9% NaCl ou 5% glucose.
- Pour l'**administration intrathécale**, la solution doit être diluée au moyen d'une solution saline physiologique (0,9% NaCl) sans agents conservateurs de manière à obtenir une concentration de 1 mg/ml.
- LEDERTREXATE **poudre pour solution injectable** doit être dissout dans de l'eau pour injection. D'autres solvants peuvent rendre la solution hypertonique. Le contenu d'un flacon de 5 mg peut être dissout dans 2 ml d'eau pour injection de façon à obtenir une solution ayant une concentration de 2,5 mg/ml.

Des doses élevées (plus de 100 mg) peuvent être perfusées sur de plus longues périodes (minimum 30 minutes à 6 heures). Il ne faut cependant pas dépasser les 24 heures.

Les solutions préparées restent stables pendant 1 semaine à température ambiante. En cas de dépôt dans la solution, celle-ci ne peut pas être utilisée.

Les solutions préparées avec des solvants qui renferment des conservateurs ne peuvent être utilisées pour l'administration intrathécale ni pour un traitement à forte dose.

Les solutions injectables de méthotrexate reconstituées ou diluées avec une solution contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation ne sont pas recommandées chez les nouveau-nés.

Votre médecin vous dira combien de temps vous devrez utiliser LEDERTREXATE.

Voie et mode d'administration

Les **comprimés** doivent être pris par la bouche.

La **poudre** et les **solutions** sont destinées à l'administration intramusculaire, intraveineuse, intraventriculaire, intra-artérielle ou intrathécale.

Si vous avez utilisé plus de LEDERTREXATE que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de LEDERTREXATE, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Antipoison (Tél: 070/245.245).

Les surdosages par ingestion sont souvent dus à une prise accidentelle quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire. Les symptômes et signes fréquemment décrits incluent une diminution du nombre de cellules sanguines, une inflammation des muqueuses, une ulcération de la bouche, des nausées, des vomissements, une ulcération et des saignements au niveau digestif. Le surdosage peut parfois être fatal, suite à un empoisonnement du sang, une insuffisance la fonction des reins ou une anémie.

Le folinate calcique est indiqué pour contrecarrer les effets toxiques de LEDERTREXATE. L'administration de folinate de calcium doit se faire le plus rapidement possible.

En outre, en cas de surdosage très important, il est nécessaire d'administrer de grandes quantités de liquide et du bicarbonate de soude pour éviter une atteinte rénale. Il n'est pas indiqué de recourir à l'hémodialyse standard ou à la dialyse péritonéale. Une élimination efficace du LEDERTREXATE a cependant été rapportée avec un dialyseur à haut flux.

Si vous oubliez de prendre LEDERTREXATE

Données non fournies.

Si vous arrêtez de prendre LEDERTREXATE

N'arrêtez pas votre traitement de votre propre initiative. Consultez d'abord votre médecin si vous envisagez d'arrêter le traitement. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tout médicament, LEDERTREXATE peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets non désirés les plus couramment rencontrés sont des ulcérations des muqueuses de la cavité buccale, une diminution des globules blancs, des nausées et des troubles digestifs. Parmi les autres effets non désirés fréquents, il faut citer un changement d'humeur, des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des vertiges et une moindre résistance aux infections.

Autres effets non désirés constatés avec LEDERTREXATE sur :

- *Le système digestif*

Peu fréquent : vomissements, diarrhée, anorexie, inflammation de la cavité buccale (stomatite), inflammation du pancréas.

Rare : inflammation de la gencive, inflammation de l'intestin, sang dans les selles, ulcération et hémorragie de l'estomac et de l'intestin.

Très rare : vomissement de sang.

En cas de vomissements, de diarrhée ou de stomatite, avec déshydratation possible, le traitement par LEDERTREXATE doit être interrompu jusqu'à ce que le patient ait récupéré.

- ***Le sang***

Dépression des processus de formation des cellules sanguines, diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes, atteinte des ganglions lymphatiques, lymphome, saignements de nez.

- ***Le cœur et les vaisseaux sanguins***

Rare : réduction de la tension artérielle (hypotension), accidents thromboemboliques (formation de caillots sanguins) dans les artères ou les veines, au niveau du cerveau, des poumons, de la rétine ou des jambes.

Très rare : accumulation de liquide autour du cœur, inflammation de l'enveloppe du cœur (péricardite) ou des vaisseaux sanguins (vasculite).

- ***Le foie***

LEDERTREXATE peut provoquer un empoisonnement du foie. Celui-ci est favorisé par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et l'âge avancé.

Peu fréquent : augmentation des enzymes du foie.

Rare : hépatite aiguë, fibrose et cirrhose chroniques, toxicité du foie.

Très rare : diminution de l'albumine dans le sérum.

Fréquence non déterminée : insuffisance du foie.

- ***Le système immunitaire et infections***

Peu fréquent : réactions allergiques, infections dues à des microbes inhabituels.

Rare : infection générale grave de l'organisme (septicémie), parfois avec une issue fatale.

Très rare : diminution des gammaglobulines.

Fréquence non déterminée : infections, y compris pneumonie (pneumonie à Pneumocystis, nocardiose, histoplasmose, cryptococcose, herpès, cytomégalovirus).

- ***Les poumons***

Peu fréquent : pneumonie interstitielle, parfois avec issue fatale.

Rare : inflammation de la gorge (pharyngite), fibrose respiratoire,.

Très rare : broncho-pneumopathie obstructive chronique.

Fréquence non déterminée : inflammation des alvéoles pulmonaires (alvéolite).

Les signes d'atteinte pulmonaire sont habituellement de la fièvre, une toux sèche, une douleur dans la poitrine, l'essoufflement rapide et un manque d'oxygénation du sang.

- ***Le système nerveux***

Peu fréquent : convulsions, affection de l'encéphale (seulement avec les formes injectables), maux de tête, paralysie partielle.

Rare : troubles passagers de la fonction intellectuelle, somnolence, troubles de la parole.

Très rare : sensations crâniennes inhabituelles.

Chez des patients traités par des doses élevées de LEDERTREXATE, il peut apparaître des troubles du comportement, une cécité transitoire et des réflexes anormaux.

Après administration intrathécale de LEDERTREXATE, il peut également apparaître : raideur de la nuque, fièvre, paralysie, confusion, irritabilité, troubles de la coordination, démence, coma.

- ***Les reins***

Peu fréquent : lésions rénales graves, insuffisance rénale.

Rare : difficultés pour uriner.

Très rare : augmentation de l'urée dans le sang, inflammation de la vessie (cystite), présence de sang dans les urines.

Fréquence non déterminée : présence de protéines en quantité notable dans les urines.

- **Les organes de reproduction**

Peu fréquent : malformations fœtales.

Rare : fausses couches, troubles menstruels.

Très rare : troubles de l'ovogenèse/spermatogenèse, infertilité, diminution transitoire de la concentration des spermatozoïdes dans le sperme, écoulements vaginaux, augmentation de volume des seins chez l'homme, perte de la libido, impuissance.

Fréquence non déterminée : mort fœtale, ulcères vaginaux.

- **La peau**

Peu fréquent : perte de cheveux, syndrome de Stevens-Johnson avec fièvre et inflammation des muqueuses, décollement de la couche superficielle de la peau (syndrome de Lyell).

Rare : chatouillements, rougeurs et éruptions de la peau (urticaire, acné, érythèmes), hématomes (bleus), nodosités, érosion douloureuse des plaques de psoriasis, hypersensibilité à la lumière, modifications de la pigmentation de la peau, dermatite exfoliative, ulcération et nécrose de la peau.

Très rare : furonculose, dilatation de certains petits vaisseaux de la peau (télangiectasie).

Les lésions psoriasiques peuvent s'aggraver lors d'une exposition simultanée aux rayons ultraviolets. Des inflammations de la peau survenues suite à une irradiation ou à des coups de soleil peuvent s'exacerber après administration de LEDERTREXATE.

Si une quelconque réaction cutanée devait se produire, contactez immédiatement votre médecin.

- **Les sens**

Rare : vision trouble, changements de la vue sans raison connue.

Très rare : conjonctivite, perte ou diminution transitoires de la vue, bourdonnement d'oreilles.

- **Les os, muscles et articulations**

Rare : douleur des articulations et des muscles, fractures, et ostéoporose.

Comme autres manifestations rares/très rares en rapport avec LEDERTREXATE ou attribuées à son utilisation, figurent le diabète, le syndrome de lyse tumorale (seulement avec les formes injectables), et la mort subite.

En cas d'effets indésirables graves, veuillez consulter votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LEDERTREXATE

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser LEDERTREXATE après la date de péremption mentionnée sur l'emballage (après la mention "EXP."). La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois

Poudre pour solution injectable :

Après reconstitution, la solution peut être conservée pendant 7 jours à température ambiante. Ne pas utiliser si vous remarquez qu'il se forme un dépôt.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES.

Que contient Ledertrexate

- La substance active est le méthotrexate.

LEDERTREXATE 2,5 mg comprimés : chaque comprimé contient 2,74 mg de méthotrexate disodique correspondant à 2,5 mg de méthotrexate.

Les autres composants sont : lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxyde de sodium.

LEDERTREXATE 5 mg poudre pour solution injectable : chaque flacon contient 5,48 mg de méthotrexate disodique correspondant à 5 mg de méthotrexate.

Les autres composants sont : chlorure de sodium.

LEDERTREXATE 5 mg/2 ml solution injectable : chaque flacon contient 5,48 mg de méthotrexate disodique correspondant à 5 mg de méthotrexate.

Les autres composants sont : chlorure de sodium, eau pour injection jusqu'à 2 ml, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique jusqu'à pH 8,5-8,9.

LEDERTREXATE Concentrate 1000 mg/10 ml solution à diluer injectable

LEDERTREXATE Concentrate 5000 mg/50 ml solution à diluer injectable

Chaque flacon contient respectivement 1096,8 mg et 5483,7 mg de méthotrexate disodique correspondant à resp. 1000 mg et 5000 mg de méthotrexate.

Les autres composants sont : hydroxyde de sodium jusqu'à pH 8,7 ± 0,2, eau pour injection jusqu'à resp. 10 ml et 50 ml.

Qu'est ce que Ledertrexate et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés à 2,5mg : flacons de 30 comprimés, **Poudre 5mg pour solution injectable** : 1 et 12 flacons, **Solution injectable 5mg/2ml**: 1, 12 et 25 flacons, **Concentrate 1000 mg/10 ml et 5000mg/50ml Solution à diluer injectable** : 1 flacon

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Fabricants responsables de la libération des lots :

Wyeth Pharmaceuticals S.A./N.V.

Rue du Bosquet 15

1348 Louvain-la-Neuve

Poudre:

Wyeth Lederle S.p.A.,

Zona industriale

Catania, Italie

Ou

Laboratoires Thissen SA, Rue de la papyrée 2-6

B-1420 Braine-l'Alleud, Belgique

Autres formes :

Haupt Pharma GmbH, 82515 Wolfratshausen, Allemagne.

Numéro d' Autorisation de Mise sur le Marché

- ° **Comprimés** : BE 003446
- ° **Poudre pour solution injectable** : BE 076964
- ° **Solution injectable** : BE 077104(5 mg/2 ml)
- ° **Solution à diluer injectable** : BE 171096(1000 mg/10 ml), BE 171105(5000 mg/50 ml).

Conditions de prescription et de délivrance: médicament soumis à prescription médicale.

Prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien pour toute information relative à ce médicament.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 01/2009