BEL 26H10

Notice : information de l'utilisateur

Ledertrexate 2,5 mg comprimés
Ledertrexate 5 mg/2 ml solution injectable
méthotrexate

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

VERIFIEZ AVEC VOTRE MEDECIN OU PHARMACIEN SI VOUS N'ETES PAS ABSOLUMENT CERTAIN DE LA QUANTITE ET DE LA FREQUENCE A LAQUELLE VOUS DEVEZ UTILISER CE MEDICAMENT. DANS CERTAINS CAS, VOTRE MEDECIN, OU PHARMACIEN PEUT VOUS DONNER DES INSTRUCTIONS SPECIALES POUR UTILISER LEDERTREXATE.

Que contient 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. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ledertrexate et dans quel cas est-il utilisé ?

Ce médicament contient du méthotrexate, un agent antinéoplasique. Il est utilisé pour bloquer la multiplication trop rapide de certaines cellules de l'organisme.

Ledertrexate est utilisé pour traiter:
- le psoriasis grave (maladie de la peau), en cas de non-réponse au traitement classique
- la polyarthrite rhumatoïde (maladie chronique des articulations, qui sont douloureuses et gonflées), en cas de non-réponse au traitement classique.
- certains cancers, tels que le choriocarcinome et autres tumeurs trophoblastiques (cancers de l'utérus), la leucémie lymphoblastique aiguë (un type de cancer du sang), la méningite leucémique (cas où la leucémie atteint les parois du cerveau), le mycosis fongoïde (un type de lymphome non hodgkinien, des cancers du sang issus des cellules immunitaires), les stades avancés des lymphomes non hodgkiniens, le cancer du sein, les carcinomes de la tête et du cou (cancers de la peau, des muqueuses ou des glandes), le cancer du poumon ou des bronches, le cancer de la vessie.
  Ledertrexate peut être utilisé seul ou combiné à d'autres médicaments anticancéreux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ledertrexate ?

Mise en garde importante concernant la dose de Ledertrexate (méthotrexate) :

Prendre Ledertrexate **uniquement une fois par semaine** pour le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde.

Prendre une trop grande quantité de Ledertrexate (méthotrexate) peut être fatal.

Veuillez lire très attentivement la rubrique 3 de cette notice.

Si vous avez des questions, veuillez-vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Avant d'utiliser Ledertrexate, vous devez discuter avec votre médecin des risques et bénéfices associés à cette administration. Il est très important d'utiliser Ledertrexate exactement de la manière recommandée par votre médecin. Si Ledertrexate est utilisé plus fréquemment ou à des doses plus élevées que celles prescrites, des maladies graves, y compris la mort, peuvent arriver.

N'utilisez jamais Ledertrexate
- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6;
- si vous allaitez et par ailleurs, pour des indications non oncologiques (traitement autre qu'un traitement anticancéreux), si vous êtes enceinte (voir la rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité»);
- en cas d'alcoolisme ou de maladies graves du foie;
- en cas de mauvais fonctionnement des reins ;
- en cas de maladie grave du sang (hémopathies) : diminution de la quantité des globules rouges (anémie), des globules blancs (leucopénie), des plaquettes (thrombopénie) ; autres hémopathies ;
- en cas de déficience immunitaire, par exemple en cas d'infection par le virus du Sida ;

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ledertrexate :
- si vous avez des antécédents d'ulcère de l'estomac ou de l'intestin.
- en cas de troubles sanguins existants.
- en cas de diarrhée grave ou d'inflammation de la bouche avec ulcération : il sera nécessaire d'interrompre le traitement car il existe un risque d'inflammation intestinale avec hémorragie ou de perforation intestinale (voir rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- en cas d'infection en cours, car ce médicament diminue les défenses immunitaires. Du fait de son action de blocage de l'immunité, ce médicament peut favoriser la survenue d'infections : consultez rapidement votre médecin en cas de fièvre ou de gêne respiratoire.
- en cas de lésion du foie ou de diminution de sa fonction, en raison de la toxicité de Ledertrexate sur cet organe.
- si vous avez eu une hépatite : Ledertrexate peut réactiver une hépatite B ou aggraver une hépatite C.
- si vous avez une fonction rénale diminuée, en raison de la toxicité de Ledertrexate sur cet organe : l'administration de Ledertrexate devra se faire avec prudence et avec une dose réduite.
- si vous avez une affection des poumons, en raison de la toxicité de Ledertrexate sur cet organe.
- des saignements aigus au niveau des poumons chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes ont été rapportés lors de traitements par méthotrexate. Si vous présentez des symptômes tels qu'expectorations (crachats) ou toux accompagnées de sang, contactez immédiatement votre médecin.
- si vous présentez une carence en folates : cela peut augmenter les effets non désirés de Ledertrexate.
- Le méthotrexate affecte temporairement la production du sperme et des ovules. Le méthotrexate peut provoquer des fausses couches et de graves anomalies congénitales. Vous devez éviter d'avoir un enfant pendant la prise de méthotrexate et pendant au moins 6 mois après la fin de votre traitement par méthotrexate si vous êtes une femme. Si vous êtes un homme, vous devez éviter de concevoir un

enfant pendant la prise de méthotrexate et pendant au moins 3 mois après la fin de votre traitement. Voir également la rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité».
- si vous, votre partenaire ou votre aidant remarquez une nouvelle apparition ou une aggravation de symptômes neurologiques, notamment une faiblesse musculaire générale, des troubles de la vision, des changements de pensée, de mémoire et d'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité, contactez immédiatement votre médecin car il peut s'agir de symptômes d'une infection cérébrale grave très rare appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Ce médicament peut provoquer des réactions cutanées graves. Cessez d'utiliser Ledertrexate et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves, décrites dans la rubrique 4.

Ledertrexate peut être toxique pour :
- les tissus formant les cellules sanguines : Ledertrexate peut entraîner une diminution significative du nombre de cellules sanguines, nécessitant l'arrêt du traitement. Inversement, des faibles doses du médicament peuvent provoquer des lymphomes malins (cancers secondaires des cellules sanguines immunitaires). Ces lymphomes peuvent régresser après l'arrêt du médicament; ils ne nécessitent donc pas toujours un traitement spécifique.
- le foie : la prudence s'impose en présence d'une lésion du foie ou en cas de diminution de la fonction du foie. L'effet toxique sur le foie est renforcé par l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et par un âge avancé. Si vous avez eu une hépatite, prévenez votre médecin. Ledertrexate peut réactiver une hépatite B ou aggraver une hépatite C.
- les poumons : 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 de la fièvre, une douleur thoracique, un essoufflement) doit faire arrêter le traitement pour examen approfondi. Une pneumonie et un épanchement au niveau de la plèvre peuvent survenir, pouvant mener dans certains cas à une insuffisance respiratoire.
- le rein : pour éviter une atteinte rénale, veillez à absorber suffisamment de liquide.
- le système nerveux : des troubles neurologiques sévères, se manifestant souvent par des crises épileptiques, ont été rapportés, en particulier chez les enfants (voir rubrique « Enfants et adolescents »). Des cas d'inflammation du cerveau ont été rapportés chez des patients traités par la forme orale (comprimés).
- la peau et les tissus sous-cutanés : 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 chez l'adulte ou l'enfant, quel que soit le protocole d'administration. On a rapporté un rétablissement après interruption du traitement. Il faut être prudent quant à une exposition aux rayons ultraviolets (voir rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
  Le méthotrexate peut rendre votre peau plus sensible au soleil. Évitez de vous exposer au soleil intense et n'utilisez pas de solarium ou de lampe à ultra-violets sans avis médical. Pour protéger votre peau du soleil intense, portez des vêtements adéquats ou utilisez une crème solaire à indice de protection élevé.
- le fœtus : Ledertrexate provoque des fausses couches et/ou des anomalies congénitales (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »). Il n'est dès lors pas indiqué chez la femme enceinte.
- infection : prévenez votre médecin de tout signe d'infection (fièvre, toux…) survenant avant ou pendant le traitement au Ledertrexate.
- le système gastro-intestinale : Prévenez votre médecin si vous souffrez d'un ulcère de l'estomac, du rectum ou du côlon. Si une diarrhée ou une inflammation dans la bouche survient lors d'un traitement au Ledertrexate, rendez-vous chez votre médecin car cela peut être le signe d'une complication gastro-intestinale grave.

Tout comme d'autres produits anticancéreux, le méthotrexate peut provoquer des effets indésirables dus à la destruction des cellules cancéreuses par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Des mesures appropriées peuvent prévenir ou atténuer cette complication.

Pour plus de détails sur les effets toxiques potentiels de Ledertrexate, voir la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Examens de suivi recommandés et précautions :
Même si le méthotrexate est utilisé à faible dose, des effets indésirables graves peuvent apparaître. Afin de les détecter à temps, votre médecin doit effectuer des examens de contrôle et des analyses biologiques.

Avant le début du traitement:
Avant de commencer le traitement, votre sang sera analysé pour vérifier si vous avez suffisamment de cellules sanguines. Votre sang sera également analysé pour vérifier votre fonction hépatique et pour savoir si vous avez une hépatite. En outre, l'albumine sérique (une protéine présente dans le sang), le statut de l'hépatite (infection du foie) et la fonction rénale seront vérifiés. Le médecin pourra également décider d'effectuer d'autres tests hépatiques, certains pouvant être des images de votre foie et d'autres nécessitant le prélèvement d'un petit échantillon de tissu sur le foie afin de l'examiner de plus près. Votre médecin pourra également vérifier si vous avez la tuberculose et il pourra vous faire passer une radiographie du thorax ou un test de la fonction pulmonaire.

Pendant le traitement:
Votre médecin pourra effectuer les examens suivants :
- examen de la cavité buccale et du pharynx à la recherche de modifications de la muqueuse telles qu'une inflammation ou une ulcération.
- analyses de sang/numération sanguine avec nombre de cellules sanguines et mesure du taux de méthotrexate sérique
- analyse de sang pour surveiller la fonction du foie
- tests d'imagerie pour surveiller l'état du foie
- prélèvement d'un petit échantillon de tissu sur le foie afin de l'examiner de plus près
- analyse de sang pour surveiller la fonction des reins
- surveillance des voies respiratoires et, si nécessaire, test de la fonction pulmonaire

Il est très important que vous vous présentiez à ces examens prévus. Si les résultats de l'un de ces tests sont notables, votre médecin adaptera votre traitement en conséquence.

Patients âgés
Les patients âgés sous traitement par le méthotrexate doivent être étroitement surveillés par un médecin afin que les effets indésirables éventuels puissent être détectés le plus tôt possible. L'altération des fonctions du foie et des reins liée à l'âge ainsi que les faibles réserves corporelles d'une vitamine, l'acide folique, chez les personnes âgées nécessitent une posologie de méthotrexate relativement faible.

Les comprimés de Ledertrexate ne doivent pas être coupés ou écrasés, ils doivent être pris entiers.
En raison de la toxicité du méthotrexate, si les comprimés sont accidentellement écrasés et/ou cassés, éviter d'inhaler la poussière et éviter tout contact avec les yeux, la peau et les vêtements. Minimiser la création et l'accumulation de poussière.
Un chiffon humide devrait être utilisé pour nettoyer les morceaux de comprimés. Nettoyer soigneusement la zone dans laquelle les comprimés se sont accidentellement écrasés et/ou cassés.
En cas de contact, il faut se laver les mains à l'eau et au savon.
Les femmes enceintes doivent éviter d'être en contact avec les comprimés.

Tout médicament non utilisé sera rapporté à la pharmacie afin d'être éliminé selon la réglementation en vigueur.

Informez toujours votre médecin de toute autre médication que vous prenez. Si vous prenez déjà d'autres médicaments, veuillez lire également la rubrique « Autres médicaments et Ledertrexate » .
Veuillez 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.

Enfants et adolescents
Il a été spécifiquement rapporté chez l'enfant :
- des réactions dermatologiques graves, parfois fatales, quelques jours après administration de méthotrexate, sous différents protocoles d'administration. On a rapporté un rétablissement après interruption du traitement.
- des troubles neurologiques sévères : chez les enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë et traités par Ledertrexate injectable peuvent survenir des leuco-encéphalopathies, se manifestant souvent par des crises épileptiques. Des effets indésirables neurologiques sévères allant de la céphalée à la paralysie, coma et épisodes vasculaires ont été rapportés surtout chez les enfants et adolescents utilisant du Ledertrexate en association avec la cytarabine.

Autres médicaments et Ledertrexate
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament
Vous devez en particulier indiquer à votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- des médicaments anti-douleur et anti-inflammatoires du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens et apparentés (par exemple l'aspirine ou l'ibuprofène) : ils ne peuvent pas être utilisés en même temps que des doses élevées ou intermédiaires de Ledertrexate, car ils peuvent augmenter les effets non désirés de Ledertrexate, en particulier une dépression inattendue et grave de la moelle osseuse, une diminution des cellules sanguines et une toxicité gastro-intestinale. Leur administration avec des faibles doses de Ledertrexate doit se faire avec précaution.
- du métamizole (synonymes novaminsulfone et dipyrone) (médicaments contre les fortes douleurs et/ou la fièvre).
- d'autres antitumoraux : cytarabine, cisplatine, mercaptopurine. Ils peuvent aggraver les effets indésirable, et il peut s'avérer nécessaire d'adapter les doses.
  Pour la cytarabine il y a une augmentation du risque de migraine, paralysie, coma et épisodes vasculaires ainsi qu'un augmentation du risque d'infection, de toxicité du foie et du sang.
- d'autres médicaments contre l'arthrite : ciclosporine, léflunomide, azathioprine, sulfasalazine.
- d'autres médicaments contre le psoriasis : étrétinate, rétinoïdes.
- des médicaments immunosuppresseurs : ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus
- de la phénytoïne (principalement utilisé contre l'épilepsie) : elle peut augmenter les effets non désirés de Ledertrexate.
- du probénécide
- de la théophylline ou de la ciprofloxacine : Ledertrexate peut diminuer leur élimination par les reins. La prise simultanée de ciprofloxacine doit être rigoureusement suivie par le médecin.
- des antibiotiques oraux tels que les tétracyclines et le chloramphénicol : ils peuvent diminuer l'action de Ledertrexate en diminuant son absorption.
- des antibiotiques tels que les pénicillines et les sulfamides : ils peuvent réduire l'élimination de Ledertrexate par les reins.
- Le furosémide (un diurétique) peut diminuer l'élimination de Ledertrexate.
- L'utilisation simultanée des inhibiteurs de la pompe à proton et de doses élevées ou intermédiaires de Ledertrexate doit être évitée.
- Des médicaments tels que les sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, pyriméthamine peuvent augmenter les effets indésirables sur la moelle osseuse.
- Des anticoagulants oraux peuvent vous être administrés par votre médecin lors de votre traitement. Votre temps de coagulation devra alors être étroitement surveillé.
- des préparations vitaminiques contenant de l'acide folique ou de l'acide folinique : elles 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 (injection dans la mœlle épinière).

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 B_{12}, en particulier chez les adultes de plus de 50 ans. Demandez conseil à votre médecin.

- Si vous prenez Ledertrexate pour traiter du psoriasis, la prise d'amiodarone peut induire une ulcération de la peau.

Vaccination :
La vaccination à l'aide de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée lors d'un traitement au Ledertrexate ni pendant les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Les vaccinations peuvent être moins efficaces lors d'un traitement au Ledertrexate. Demandez conseil à votre médecin si vous désirez vous faire vacciner.

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

Ledertrexate avec des aliments et boissons
Ledertrexate peut être administré sans tenir compte des repas.

Grossesse, allaitement et fertilité
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Grossesse :
N'utilisez pas Ledertrexate pendant la grossesse, sauf si votre médecin vous l'a prescrit pour un traitement oncologique. Le méthotrexate peut provoquer des anomalies congénitales, avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître ou provoquer des fausses couches. Il est associé à des malformations du crâne, du visage, du coeur et des vaisseaux sanguins, du cerveau et des membres. Il est, dès lors, extrêmement important de ne pas l'administrer aux patientes enceintes ou à celles qui envisagent de le devenir, à moins qu'il ne soit utilisé dans un traitement oncologique.

Pour des indications non-oncologiques, chez les femmes en âge de procréer, toute possibilité de grossesse doit être exclue, par exemple, en réalisant un test de grossesse avant de commencer le traitement.

N'utilisez pas Ledertrexate si vous essayez de tomber enceinte. Vous devez éviter de tomber enceinte pendant le traitement par méthotrexate et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace sur l'ensemble de cette période (voir également la rubrique «Mises en garde et précautions»).

Si vous tombez enceinte au cours du traitement ou si vous pensez l'être, consultez votre médecin dès que possible. Si vous tombez enceinte au cours du traitement, une information médicale sur les risques d'effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit vous être fournie.

Si vous souhaitez tomber enceinte, vous devez consulter votre médecin, qui pourra vous adresser à un spécialiste avant le début planifié du traitement.

Allaitement :
N'allaitez pas pendant le traitement, il y a possibilité de graves effets indésirables pour l'enfant.

Fertilité :
Un trouble menstruel et une diminution du nombre de spermatozoïdes peut avoir lieu pendant et pour une courte durée après l'arrêt du traitement.

<u>Fertilité masculine</u> :
Les preuves disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations ou de fausses couches si le père prend moins de 30 mg/semaine de méthotrexate. Un risque ne peut toutefois pas être complètement exclu et aucune information relative à de plus fortes doses de méthotrexate n'est disponible. Le méthotrexate peut avoir un effet génotoxique. Cela signifie que le médicament peut

provoquer des mutations génétiques. Le méthotrexate peut affecter la production du sperme, ce qui est associé à la possibilité d'anomalies congénitales.

Vous devez éviter de concevoir un enfant ou de faire un don de sperme pendant votre traitement par méthotrexate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Le traitement par de plus fortes doses de méthotrexate couramment utilisé dans le cadre du traitement du cancer peut entraîner l'infertilité et des mutations génétiques, il est donc conseillé aux patients de sexe masculin traités par des doses de méthotrexate supérieures à 30 mg/semaine d'envisager la possibilité de faire conserver leur sperme avant le début du traitement (voir également la rubrique «Mises en garde et précautions»).

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Certains effets indésirables éventuels**,** tels que les vertiges et la fatigue, peuvent influencer l'aptitude à conduire un véhicule ou utiliser des machines.

Ledertrexate comprimés contient du lactose
Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Les comprimés et la solution injectable de Ledertrexate contiennent du sodium
Le comprimé à 2,5 mg et la solution injectable à 5 mg/2 ml contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Ledertrexate ?

Avertissement important concernant la dose de Ledertrexate (méthotrexate):

Utilisez Ledertrexate **une fois par semaine seulement** pour le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde.

L'utilisation d'une dose excessive de Ledertrexate (méthotrexate) peut avoir des conséquences fatales.

Veuillez lire très attentivement la rubrique 3 de cette notice.

Si vous avez des questions, veuillez-vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. La quantité exacte de Ledertrexate dont vous avez besoin a été soigneusement déterminée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dose recommandée :
- Dose dans le cadre du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde: prendre Ledertrexate uniquement une fois par semaine.
- Dans la majorité des cas, Ledertrexate est administré une fois par semaine ; la dose prescrite est prise un jour de la semaine.
- Ledertrexate ne doit jamais être administré chaque jour de la semaine.
- Prendre Ledertrexate chaque jour, ou une dose plus importante que celle prescrite peut amener de sérieuses complications aboutissant souvent à une hospitalisation et provoquant parfois la mort. Prendre de faibles doses de Ledertrexate quotidiennement pendant moins d'une semaine peut avoir des conséquences sérieuses y compris mortelles.
- Prenez Ledertrexate le jour précisé par votre médecin sur votre ordonnance et prenez-le le même jour chaque semaine.
- A chaque fois que vous renouvelez votre prescription, vérifiez si la dose et/ou la quantité de comprimés à prendre ont été modifiés ou non.

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 ou intermédiaires, on administrera également du folinate calcique pour limiter la toxicité du produit sur les lignées cellulaires normales (non cancéreuses).

Dose et moment de la prise

Comprimés : rhumatologie-dermatologie : prenez Ledertrexate une fois par semaine. Les comprimés doivent être pris entiers et ne peuvent pas être coupés ou écrasés.

- **Psoriasis**
  Schéma posologique conseillé au début :
  Hebdomadaire en dosage unique : la dose prescrite est prise un jour unique de la semaine.
  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 25 mg par semaine.
  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 :
  Hebdomadaire en dosage unique : la dose prescrite est prise un jour unique de la semaine.
  7,5 mg (3 comprimés) en une seule administration par voie orale
  La dose peut être adaptée jusqu'à ce qu'un résultat satisfaisant soit obtenu, après quoi une dose d'entretien est déterminée. La dose 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, le schéma doit être réduit à la dose efficace la plus faible possible.

- **Autres cas**
  Suivant l'avis du médecin.

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

Voie et mode d'administration

Les **comprimés** doivent être pris par la bouche en entier sans être coupés ou écrasés.
La **solution** est destinée 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 utilisé ou 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 de Ledertrexate a cependant été rapportée avec un dialyseur à haut flux.

Si vous oubliez d'utiliser Ledertrexate
Si vous oubliez votre dose, prenez-la dans les 24 heures suivant l'oubli ; si le délai est dépassé, consultez votre médecin avant de prendre une nouvelle dose. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser 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 indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables 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 des malaises, une fatigue excessive, des frissons et de la fièvre, des vertiges et une moindre résistance aux infections.
Ce médicament peut provoquer dans des cas peu fréquents (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) une réaction allergique grave, potentiellement fatale (anaphylaxie). Si vous observez l'apparition rapide d'un gonflement de la face et de la gorge avec difficultés respiratoires, un malaise général (choc), **contactez immédiatement un médecin**.
Les réactions cutanées sont également peu fréquentes, mais peuvent devenir très graves comme dans le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell (décollement, destruction de la peau). Si une quelconque réaction cutanée devait se produire, **contactez immédiatement votre médecin**.
Cessez d'utiliser Ledertrexate et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à des réactions cutanées graves:
- érosions cutanées sévères et desquamation de la peau, souvent accompagnées d'ulcérations douloureuses de la bouche ou des muqueuses (nécrose épidermique).

Effets indésirables graves
- expectorations (crachats) ou toux accompagnées de sang*

*(effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes)

Effets indésirables peu fréquents (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :
- vomissements, diarrhée, perte d'appétit, inflammation de la bouche (stomatite), inflammation du pancréas. En cas de vomissements, de diarrhée ou de stomatite, avec déshydratation possible, le traitement par Ledertrexate doit être interrompu jusqu'à récupération complète
- diminution de la formation de nouvelles cellules sanguines, diminution du nombre de globules rouges (anémie) et de plaquettes (thrombocytopénie), prolifération des globules blancs de type lymphocytes (lymphome)
- augmentation des enzymes du foie, observée lors des dosages sanguins
- réaction allergique grave (anaphylactique), réaction d'hypersensibilité non allergique (anaphylactoïde), infections opportunistes (infections souvent graves et parfois fatales, dues à des germes habituellement peu agressifs qui se développent en raison de la forte baisse des défenses immunitaires)

- convulsions, affection de l'encéphale /leuco-encéphalopathies (maladies de la substance blanche du cerveau) en cas d'utilisation de formes injectables, maux de tête, paralysie partielle,
- pneumonie interstitielle (inflammation des poumons) parfois avec issue fatale, épanchement pleural
- lésions rénales, insuffisance rénale
- malformations fœtales (anomalies congénitales)
- perte de cheveux (alopécie), inflammation des muqueuses et fièvre, décollement de la couche superficielle de la peau (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell)
- réactions de type coup de soleil dues à une plus grande sensibilité de la peau au soleil

Effets indésirables rares (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :

- changement d'humeur,
- inflammation de la gencive, inflammation de l'intestin, sang dans les selles, ulcération et hémorragie (saignement) de l'estomac et de l'intestin
- baisse de la tension artérielle (hypotension), obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot sanguin (accident thrombo-embolique) au niveau du cerveau, des poumons, de la rétine ou des jambes
- hépatite aiguë, fibrose et cirrhose chroniques, effet toxique du médicament sur le foie.
- infection générale grave de l'organisme (septicémie)
- troubles passagers des fonctions intellectuelles, somnolence, difficulté à mouvoir certaines parties du corps (parésie), troubles de la parole, leuco-encéphalopathies (maladies de la substance blanche du cerveau) en cas d'utilisation de comprimés
- inflammation de la gorge (pharyngite), fibrose respiratoire
- difficultés pour uriner
- fausses couches, anomalies des règles (troubles menstruels)
- démangeaisons, rougeurs et éruptions de la peau (urticaire, acné, érythèmes), hématomes (bleus), nodosités au site d'injection, érosion douloureuse des plaques de psoriasis, modifications de la pigmentation de la peau, ulcération et nécrose de la peau
- vision trouble, changements de la vue
- douleur des articulations et des muscles, fractures, ostéoporose
- diabète

Effets indésirables très rares (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- syndrome de lyse tumorale (seulement avec les formes injectables)
- vomissement de sang
- arrêt de la production des globules rouges par la moelle osseuse (anémie aplasique)
- syndrome lymphoprolifératif (augmentation excessive des globules blancs)
- accumulation de liquide autour du cœur, inflammation de l'enveloppe du cœur (péricardite) ou des vaisseaux sanguins (vasculite)
- diminution de l'albumine, observée lors des dosages sanguins
- chute de la quantité des anticorps dans le sang (un des éléments de la défense immunitaire)
- inflammation chronique des poumons et des bronches (broncho-pneumopathie obstructive chronique)
- sensations crâniennes inhabituelles, sensation d'engourdissement ou de fourmillement/sensibilité à la stimulation inférieure à la normale
- augmentation de l'urée dans le sang, inflammation de la vessie (cystite), présence de sang dans les urines
- troubles au niveau de la formation des ovules et des spermatozoïdes, 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
- 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.
- conjonctivite, perte ou diminution transitoires de la vue

- mort subite

Effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données existantes) :

- gonflement des ganglions lymphatiques, diminution majeure de tous les types de globules (pancytopénie), diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), de globules blancs neutrophiles (neutropénie), disparition des globules blancs granuleux (agranulocytose), augmentation des globules blancs éosinophiles (éosinophilie), augmentation du volume des globules rouges (anémie mégalobastique)
- insuffisance hépatique
- infections, y compris pneumonies et septicémies mortelles, herpès, maladies parasitaires, réactivation d'une hépatite B, aggravation d'une hépatite C
- syndrome neurologique aigu transitoire (en cas de doses élevées), avec comportements et réflexes anormaux, et possibilité de cécité ; toxicité sur le système nerveux central après injection dans la moelle épinière (injection intrathécale) : inflammation des enveloppes du cerveau (méninges), difficultés motrices voire paralysie, leuco-encéphalopathie chronique avec confusion, irritabilité, somnolence, ataxie, démence, convulsions et coma. Cette toxicité du système nerveux central peut être progressive et même fatale
- maladie au niveau des poumons, inflammation des alvéoles pulmonaires (alvéolite), gêne à la respiration, douleur dans la poitrine, toux, diminution de la quantité d'oxygène dans le sang
- saignements au niveau des poumons*
- perforation de l'intestin, péritonite non-infectieuse, inflammation de la langue, nausée
- présence de protéines en quantité notable dans les urines
- réaction médicamenteuse avec éosinophile et symptômes systémiques, inflammation de la peau, pétéchie , rougeurs et desquamation de la peau
- lésion osseuse de la mâchoire (secondaire à une augmentation excessive des globules blancs)
- ostéonécrose
- mort fœtale
- dysfonction uro-génitale
- fièvre, frisson, malaise, vertiges, fatigue
- gonflement, réaction au site d'injection**, destruction de tissus au site d'injection (nécrose au site d'injection)**

*(effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé chez des patients souffrant de pathologies rhumatologiques sous-jacentes)
**(voie parentérale uniquement)

Effets indésirables spécifiques au traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Effets indésirables très fréquents (peut toucher plus d'un patient sur 10) :

- nausées, vomissements
- augmentation des enzymes hépatiques (dosages sanguins)

Effets indésirables fréquents entre (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diarrhée, inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite)
- diminution de toutes les cellules sanguines, des globules blancs ou des plaquettes
- maux de tête (céphalées), vertiges
- perte des cheveux (alopécie), éruption cutanée (rash), démangeaison (prurit), atteinte de la peau (dermatite)

Effets indésirables peu fréquents à très rares (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- douleur dans la poitrine
- infections
- perte d'appétit (anorexie)
- ulcères vaginaux
- toux, saignements de nez (épistaxis)

- bourdonnement d'oreilles

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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 vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage (après la mention "EXP."). La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce 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 de maïs prégélatiné, stéarate de magnésium, hydroxyde de sodium. Voir aussi rubrique 2 « Ledertrexate comprimés contient du lactose » et « Les comprimés et les formes injectables de Ledertrexate contiennent du 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 préparations injectables jusqu'à 2 ml, hydroxyde de sodium/ acide chlorhydrique pour ajuster le pH. Voir aussi rubrique 2 « Les comprimés et les formes injectables de Ledertrexate contiennent du sodium ».

Aspect de Ledertrexate et contenu de l'emballage extérieur
Ledertrexate 2,5 mg Comprimés : emballages de 30 comprimés en plaquettes.

Ledertrexate 5 mg/2 ml Solution injectable : emballages de 1, 5, 12 et 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricants
Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Pfizer NV/SA
Boulevard de la Plaine, 17
1050 Bruxelles

Fabricants responsables de la libération des lots :
Solution injectable 5 mg/2 ml :
Pfizer Service Company BV, Hermeslaan 11, 1932 Zaventem, Belgique

Comprimés :
Excella GmbH & Co. KG, Nuernberger Strasse 12, 90537 Feucht, Allemagne

Numéros d'Autorisation de mise sur le marché
Comprimés : BE003446 ; LU 2004118451
Solution injectable : BE077104 ; LU 2004118453.

Mode de délivrance : médicament soumis à prescription médicale.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 08/2026.
La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 10/2026.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

- 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.

Des doses élevées ou intermédiaires (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.
La stabilité chimique en cours d'utilisation de Ledertrexate solution injectable 2,5 mg/ml diluée à la concentration de 1 mg/ml avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9% ou du glucose 5% (Dextrose pour injection 5%) a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et entre 2 °C et 8 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation et avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.
Les solutions préparées avec des solvants qui renferment des conservateurs ne peuvent être utilisées pour l'administration intrathécale ni pour un traitement à dose élevée ou intermédiaire.
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 et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans. L'alcool benzylique a été décrit comme étant associé à des évènements indésirables graves, y compris le « Gasping Syndrome » fatal chez des patients pédiatriques.
Des cas de toxicité fatale liés à des erreurs de dosages lors d'administrations intraveineuse ou intrathécale ont été rapportés. Une attention particulière doit être apportée aux calculs des doses.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la règlementation en vigueur.