

פברואר 2023

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להביא לידיעתכם את העדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר:

מטוג'קט 50מג/מל תת עורי 50mg/ml SC Metoject

מרכיב פעיל: Methotrexate

צורת מינון: solution for injection

התוויה מאושרת:

Rheumatoid Arthritis:

Methotrexate can be used in the treatment of selected adults with severe rheumatoid arthritis, only when the diagnosis has been well established according to rheumatological standards, with inadequate response to other forms of antirheumatic therapy, including full dose NSAIDs and usually a trial of at least one or more disease-modifying antirheumatic drugs.

Juvenile Idiopathic Arthritis:

Treatment of Polyarthritic forms of severe, active juvenile idiopathic arthritis in patients 3 years of age and above when the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has been inadequate.

Psoriasis in adult patients:

Because of the high risk attending its use, Methotrexate is indicated only in the symptomatic control of severe recalcitrant disabling psoriasis, which is not adequately responsive to other forms of therapy, and only when the diagnosis has been established, as by biopsy and/or after dermatological consultation.

Crohn's Disease:

Mild to moderate Crohn's disease either alone or in combination with corticosteroids in adult patients refractory or intolerant to thiopurines.

השינויים המהותיים בעלון לרופא מופיעים בסעיפים הבאים:

3. Pharmaceutical form

[...]

Important warning about the dosage of Metoject (methotrexate)

In the treatment of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis, and Crohn's disease, Metoject (methotrexate) **must only be used once a week**. Dosage errors in the use of Metoject (methotrexate) can result in serious adverse reactions, including death. Please read 'Posology and method of administration' section very carefully.

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Liver function tests: ~~Particular attention should be given to the appearance of liver toxicity.~~ Treatment should not be ~~instituted~~ initiated or should be discontinued if ~~any abnormality of~~ there are persistent or significant abnormalities in liver function tests, ~~other non-invasive investigations of hepatic fibrosis, or liver biopsy, is present~~ biopsies or develops during therapy. Such abnormalities should return to normal within two weeks after which treatment may be recommenced at the discretion of the physician. There

is no evidence to support use of a liver biopsy to monitor hepatic toxicity in rheumatological indications.

Temporary increases in transaminases to two or three times the upper limit of normal have been reported in patients at a frequency of 13 – 20 %. **Persistent elevation of liver enzymes and/or decrease in serum albumin may be indicative for severe hepatotoxicity.** In the event of a persistent increase in liver enzymes, consideration should be given to reducing the dose or discontinuing therapy .

Histological changes, fibrosis and more rarely liver cirrhosis may not be preceded by abnormal liver function tests. There are instances in cirrhosis where transaminases are normal. Therefore, non-invasive diagnostic methods for monitoring of liver condition should be considered, in addition to liver function tests. Liver biopsy should be considered on an individual basis taking into account the patient's comorbidities, medical history and the risks related to biopsy .

For psoriasis patients the need of a liver biopsy prior to and during therapy is controversial. Further research is needed to establish whether serial liver chemistry tests or propeptide of type III collagen can detect hepatotoxicity sufficiently. The evaluation should be performed case by case and differentiate between patients with no risk Risk factors and patients with risk factors such as for hepatotoxicity include excessive prior alcohol consumption, persistent elevation of liver enzymes, history of liver disease, family history of inherited hereditary liver diseasedisorders, diabetes mellitus, obesity, and history of significant exposure to previous contact with hepatotoxic drugs or chemicals and prolonged methotrexate treatment or cumulative doses of 1.5 g or more.

[...]

Increased caution should be exercised in patients with insulin-dependent diabetes mellitus, as during methotrexate therapy, liver cirrhosis developed in isolated cases without any elevation of transaminases.

[...]

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported in patients receiving methotrexate, mostly in combination with other immunosuppressive medication. PML can be fatal and should be considered in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with new onset or worsening neurological symptoms.

4.8 Undesirable effects

[...]

Very rare: Pain, muscular asthenia or paraesthesia ~~in the extremities~~ **hypoaesthesia**, changes in sense of taste (metallic taste), convulsions, meningism, acute aseptic meningitis, paralysis.

[...]

Not known: Skin exfoliation / dermatitis exfoliative

[...]

Not known: Asthenia, injection site necrosis, **oedema**.

השינויים המהותיים בעלון לצרכן מופיעים בסעיפים הבאים:

מטוג'קט תת עורי ניתן פעם בשבוע בזריקה מתחת לעור. אין להשתמש בתרופה באופן יומיומי. שימוש אופן יומיומי עלול לגרום לתופעות לוואי וסיבוכים חמורים, שעלולים לגרום למוות.
בחר יום בשבוע עם הרופא שלך. על מנת לזכור באיזה יום בשבוע ניתן מטוג'קט. מומלץ לנהל יומן מעקב.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

• לפני הטיפול במטוג'קט 50 מ"ג/מ"ל תת עורי ספר לרופא אם:

[...]

• אתה סובל מסוכרת ומטופל באינסולין

[...]

- אם אתה, בן משפחתך או המטפל שלך מבחינים בהופעה חדשה או החמרה של תסמינים נירולוגיים כולל חולשת שרירים, הפרעות בראייה, שינויים בחשיבה, שינויים בזיכרון או בחוש ההתמצאות המובילים לבלבול או שינוי אישיותי- עליך לפנות לרופא שלך מיידית. תופעות אלו יכולות להיות סימפטומים של זיהום מוחי חמור הנקרא Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (נדיר מאוד).

[...]

קשישים:

קשישים המטופלים במטוטרקסאט צריכים להיות במעקב צמוד על ידי רופא בכדי לזהות תופעות לוואי מוקדם ככל הניתן. ליקוי בתפקוד כבדי וכלייתי הקשור לגיל וכן מאגרים נמוכים של חומצה פולית בגיל המבוגר מצריך מינון נמוך יחסית של מטוטרקסאט.

בדיקות ומעקב

לפני תחילת הטיפול בתרופה:

לפני תחילת השימוש בתרופה הרופא יפנה אותך לבדיקות הבאות: ספירת דם, בדיקת תפקודי כבד או **בדיקות** **אבחוניות אחרות למעקב אחר מצב הכבד**, בדיקת סרום אלבומין (סוג של חלבון בדם) ובדיקת תפקודי כליות.

[...]

במהלך הטיפול:

במהלך 6 החודשים הראשונים של הטיפול עליך לעבור את הבדיקות הבאות לפחות פעם בחודש ולאחר מכן לפחות פעם בשלושה חודשים:

בדיקת הפה והגרון לגילוי שינויים ברירית, בדיקות דם, בדיקת תפקודי כבד או **בדיקות אבחוניות אחרות למעקב** **אחר מצב הכבד**, בדיקת תפקודי כליות, בדיקת מערכת הנשימה ובמידת הצורך בדיקת תפקודי ריאות.

4. תופעות לוואי

[...]

תופעות לוואי נדירות מאוד:

[...]

חוסר תחושה או תחושת עקצוץ בידים וברגליים

[...]

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה:

[...] **בצקת**, **אדמומיות והתקלפות העור**.

בהודעה זו כלולים העדכונים המהותיים בלבד. העלונים כוללים עדכונים נוספים.

תוספת טקסט מסומנת **בקו תחתון**, מחיקת טקסט מסומנת **בקו-מצף**, החמרה מסומנת ברקע **צהוב**.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות באתר משרד הבריאות www.health.gov.il, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום, צמל ביו-פארמה בע"מ, טלפון: 073-7151111.

בברכה,

ד"ר אסתר בינשטוק
רוקחת ממונה
צמל ביו-פארמה בע"מ