RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metex 50 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 50 mg de metotrexato (na forma de metotrexato dissódico).

1 seringa pré-cheia de 0,15 ml contém 7,5 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,20 ml contém 10 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,25 ml contém 12,5 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,30 ml contém 15 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,35 ml contém 17,5 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,40 ml contém 20 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,45 ml contém 22,5 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,50 ml contém 25 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,55 ml contém 27,5 mg de metotrexato.
1 seringa pré-cheia de 0,60 ml contém 30 mg de metotrexato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.
Solução límpida de cor amarelo-torrado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Metex está indicado no tratamento de

- artrite reumatoide ativa em doentes adultos,
- artrite idiopática juvenil nas suas formas poliartríticas ativas e graves, quando a resposta a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é inadequada,
- psoríase grave recalcitrante e incapacitante que não responde adequadamente a outras formas de terapêutica, tais como, fototerapia, PUVA e retinoides bem como artrite psoriática grave em doentes adultos,
- doença de Crohn ligeira a moderada, isoladamente ou em associação com corticosteroides em doentes adultos refratários ou intolerantes às tiopurinas.

4.2 Posologia e modo de administração

Advertência importante sobre a posologia de Metex (metotrexato)
No tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn, Metex (metotrexato) **só pode ser utilizado uma vez por semana.** Os erros posológicos com a utilização de Metex (metotrexato) podem resultar em reações adversas graves, incluindo morte. Leia esta secção do resumo de características do medicamento com muito cuidado.

O metotrexato só deverá ser prescrito por médicos com experiência na utilização de metotrexato e um conhecimento total dos riscos da terapêutica com metotrexato. A administração deve ser realizada normalmente por profissionais de saúde. Se a situação clínica permitir, o médico pode, em casos específicos, delegar a administração subcutânea ao(à) próprio(a) doente. Deve realizar-se a educação e formação dos doentes relativamente à técnica de injeção adequada para a autoadministração de metotrexato. A primeira injeção de Metex deve ser realizada sob supervisão médica direta. Metex é administrado por via subcutânea **uma vez por semana**.
O doente deve ser explicitamente informado acerca do facto de a administração ser realizada unicamente **uma vez por semana**, independentemente de o medicamento ser utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos. É aconselhável escolher um dia da semana fixo, que seja adequado, como o dia da injeção.
A eliminação do metotrexato encontra-se diminuída em doentes com um terceiro espaço de distribuição (ascite, derrame pleural). Esses doentes requerem um cuidado especial para o acompanhamento da toxicidade, e requerem uma redução na dose ou, em alguns casos, a interrupção da administração de metotrexato (ver secções 5.2 e 4.4).

Posologia em doentes adultos com artrite reumatoide
A dose inicial recomendada é de 7,5 mg de metotrexato **uma vez por semana**, administrado por via subcutânea. Dependendo da atividade individual da doença e da tolerabilidade de cada doente, a dose inicial pode ser gradualmente aumentada em 2,5 mg por semana. Não deve, em geral, ser ultrapassado o limite semanal de 25 mg. No entanto, doses superiores a 20 mg/semana estão associadas a um aumento significativo na toxicidade, especialmente a supressão da medula óssea. É de esperar uma resposta ao tratamento após cerca de 4 – 8 semanas. Após ter sido alcançado o resultado terapêutico desejado, a dose deve ser gradualmente reduzida para a dose de manutenção eficaz mais baixa possível.

Posologia em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade com formas poliartríticas de artrite idiopática juvenil
A dose recomendada é de 10 – 15 mg/m² de área de superfície corporal **uma vez por semana**, administrada por injeção subcutânea. Em caso de resistência à terapêutica, a dose semanal pode ser aumentada até 20 mg/m² de área de superfície corporal/**uma vez por semana**. No entanto, o aumento da dose requer um aumento na frequência de monitorização.
Doentes com artrite idiopática juvenil devem ser sempre encaminhados para um reumatologista especializado no tratamento de crianças/adolescentes.

A utilização em crianças com idade inferior a 3 anos não é recomendada devido à insuficiência de dados de segurança e eficácia disponíveis para esta população (ver secção 4.4).

Posologia em doentes com artrite psoriática e psoríase vulgar
Recomenda-se a administração de uma dose de teste de 5 – 10 mg por via parentérica, uma semana antes do início da terapêutica para a deteção de reações adversas idiossincráticas. A dose inicial recomendada é de 7,5 mg de metotrexato, **uma vez por semana**, administrado por via subcutânea. A dose deve ser aumentada gradualmente, mas não deverá, em geral, exceder uma dose semanal de 25 mg de metotrexato. Doses superiores a 20 mg por semana podem ser associadas a um aumento significativo na toxicidade, especialmente através da supressão da medula óssea. É de esperar uma resposta ao tratamento após cerca de 2 – 6 semanas. Após ter sido alcançado o resultado terapêutico desejado, a dose deve ser gradualmente reduzida para a dose de manutenção eficaz mais baixa possível.

Posologia em doentes com doença de Crohn
- Tratamento de indução:
  25 mg/semana administrados por via subcutânea.
  É de se esperar que haja uma resposta ao tratamento após aproximadamente 8 a 12 semanas.
- Tratamento de manutenção:
  15 mg/semana administrados por via subcutânea.

Não existe experiência suficiente na população pediátrica para recomendar Metex para o tratamento da doença de Crohn nesta população.

Dose semanal máxima
A dose deve ser aumentada, se necessário, mas não deverá, em geral, exceder a dose máxima semanal recomendada de 25 mg. Em alguns casos excecionais, pode ser clinicamente justificado utilizar uma dose mais elevada. No entanto, esta não deverá exceder uma dose máxima semanal de 30 mg de metotrexato sob pena de um aumento significativo da toxicidade.

Doentes com insuficiência renal
Metex deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal. A dose deverá ser ajustada da seguinte forma:

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metex não deve ser utilizado

Consulte a secção 4.3.

Doentes com insuficiência hepática
Metotrexato deve ser administrado com grande precaução, ou mesmo evitado, em doentes que sofram ou tenham sofrido no passado de doença hepática significativa, especialmente se provocada pelo álcool. O metotrexato está contraindicado nos casos em que a bilirrubina se encontra abaixo de 5 mg/dl (85,5 mmol/l).

Para a lista completa das contraindicações, ver secção 4.3.

Utilização em doentes idosos
Deve ser ponderada uma diminuição na dose em doentes idosos, devido à redução das funções hepática e renal, bem a uma diminuição das reservas de folato que ocorre com o aumento da idade.

Utilização em doentes com um terceiro espaço de distribuição (derrame pleural, ascite)
Tendo em conta que a semivida do metotrexato pode estar aumentada até 4 vezes em relação aos valores normais em doentes que possuam um terceiro espaço de distribuição pode ser necessário, em alguns casos, uma diminuição da dose ou a interrupção da administração de metotrexato (ver secções 5.2 e 4.4).

Modo de administração
O medicamento destina-se a uma única utilização.
Metex é administrado por via subcutânea. Ver secção 6.6 para instruções de utilização por via subcutânea.

A duração total do tratamento é decidida pelo médico.

Nota:
Em caso de alteração da administração oral para a parentérica pode ser necessário efetuar uma redução na dose devido à variabilidade existente na biodisponibilidade do metotrexato após administração oral.

Pode ser considerada a adição de um suplemento de ácido fólico de acordo com normas de orientação terapêuticas atuais.

4.3 Contraindicações

Metex está contraindicado em caso de

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1,
- compromisso hepático grave (ver secção 4.2),
- alcoolismo,
- compromisso renal grave (depuração da creatinina abaixo de 30 ml/min., ver secções 4.2 e 4.4),
- antecedentes de discrasias sanguíneas, tais como hipoplasia medular, leucopenia, trombocitopenia, ou anemia significativa,
- infeções graves, agudas ou crónicas tais como tuberculose, VIH ou outras síndromes de imunodeficiência,
- úlceras da cavidade bucal e úlcera gastrointestinal ativa conhecida,
- gravidez e aleitamento (ver secção 4.6),
- vacinação concomitante com vacinas vivas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser claramente informados de que a terapêutica tem de ser aplicada **uma vez por semana** e não todos os dias.
Os doentes em tratamento devem ser seguidos de forma adequada por forma a que possíveis sinais de efeitos tóxicos ou reações adversas sejam detetados e avaliados o mais rapidamente possível. Desta forma, o metotrexato só deve ser administrado por, ou sob a supervisão de médicos cujo conhecimento e experiência inclui o uso de terapia antimetabólica. Devido à possibilidade de ocorrência de reações tóxicas graves ou mesmo fatais, o doente deve ser totalmente informado pelo médico dos riscos envolvidos e das medidas de segurança recomendadas.

<u>Exames recomendados e medidas de segurança</u>

Antes de iniciar ou reiniciar uma terapêutica com metotrexato após um período de suspensão
Hemograma completo com contagem diferencial do sangue e das plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albumina sérica, radiografia do tórax e testes de função renal. Se for clinicamente indicado, excluir a tuberculose e a hepatite.

Durante a terapêutica
Os exames seguintes têm de ser realizados todas as semanas durante as primeiras duas semanas e, depois, quinzenalmente durante um mês; em seguida, dependendo da contagem leucocitária e da estabilidade do doente, pelo menos uma vez por mês durante os seis meses seguintes e pelo menos trimestralmente após este período.
Deve ser considerado um aumento da frequência de monitorização sempre que a posologia for aumentada. Em particular, deve examinar-se a existência de sinais precoces de toxicidade a intervalos curtos nos doentes idosos.

1. Exame da boca e da garganta para alterações nas mucosas.

2. Hemograma completo com contagem diferencial do sangue e das plaquetas. Existe a possibilidade de ocorrer repentinamente supressão hematopoiética provocada pelo metotrexato mesmo com dosagens aparentemente seguras. Qualquer diminuição pronunciada na contagem de glóbulos brancos ou de plaquetas é uma indicação para a retirada imediata do medicamento e o início da terapêutica de suporte apropriada. Os doentes devem ser aconselhados a relatar todos os sinais e sintomas sugestivos de infeção. Os doentes a tomar concomitantemente medicamentos hematotóxicos (por exemplo, a leflunomida) devem ser seguidos de perto em relação às contagens do sangue e das plaquetas.

3. Análises da função hepática: O tratamento não deve ser iniciado ou deve ser interrompido caso existam alterações persistentes ou significativas em testes da função hepática, outros exames complementares não invasivos da fibrose hepática ou nas biopsias hepáticas.

   Foram notificados aumentos temporários das transaminases para o dobro ou o triplo do limite superior do intervalo normal em doentes com uma frequência de 13 a 20 %. Um aumento persistente das enzimas hepáticas e/ou diminuição na albumina sérica podem ser indicativos de hepatotoxicidade grave. Na eventualidade de um aumento persistente nas enzimas hepáticas, deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

   Alterações histológicas, fibrose e mais raramente cirrose hepática podem não ser precedidos por análises da função hepática alteradas. Existem momentos na cirrose em que as transaminases estão normais. Por conseguinte, devem ser considerados métodos de diagnóstico não invasivos para monitorização do estado hepático, além das análises da função hepática. Deve ser considerada uma biopsia hepática caso a caso, tendo em conta as comorbidades do doente, a história clínica e os riscos relacionados com a biopsia. Os fatores de risco de hepatotoxicidade incluem consumo excessivo de álcool anterior, aumento persistente das enzimas hepáticas, história de doença hepática, história familiar de doenças hepáticas hereditárias, diabetes *mellitus*, obesidade e contacto anterior com fármacos ou químicos hepatotóxicos e tratamento prolongado com metotrexato.

   Não devem ser administrados outros medicamentos hepatotóxicos durante o tratamento com metotrexato, *exceto se tal for claramente necessário*. O consumo de álcool deve ser evitado (ver secções 4.3 e 4.5). Deve ser feito um controlo mais rigoroso das enzimas hepáticas em doentes que estejam a tomar concomitantemente outros medicamentos hepatotóxicos.

   Deve ter-se uma precaução acrescida em doentes com diabetes *mellitus* dependentes da insulina, porque desenvolveu-se cirrose hepática em casos isolados sem qualquer aumento das transaminases durante a terapêutica com metotrexato.

4. A função renal deve ser monitorizada por testes de função renal e análises à urina (ver secções 4.2 e 4.3).
   Uma vez que o metotrexato é eliminado sobretudo por via renal, é de esperar um aumento nas concentrações séricas em caso de compromisso renal, o que pode resultar em graves efeitos indesejáveis. Quando a função renal estiver comprometida (por exemplo, em idosos), a monitorização deverá realizar-se com maior frequência. Isto aplica-se, em especial, quando são administrados concomitantemente medicamentos que afetam a eliminação do metotrexato, provocando danos renais (por exemplo, medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides) ou com o potencial de interferir com a hematopoiese. A desidratação pode também intensificar a toxicidade do metotrexato.

5. Avaliação do sistema respiratório: É necessário vigiar os sintomas de deterioração da função pulmonar e, caso necessário, realizar testes de função pulmonar. O compromisso pulmonar exige um rápido diagnóstico e a interrupção do metotrexato. Os sintomas pulmonares (especialmente uma tosse seca, não produtiva) ou uma pneumonite não-específica que ocorra durante o tratamento com metotrexato podem ser indicativos de uma lesão potencialmente perigosa e exigem a interrupção do tratamento e uma cuidadosa investigação. Existe a possibilidade de ocorrência de pneumonite intersticial aguda ou crónica, frequentemente associada a eosinofilia e foram já comunicados casos fatais. Embora clinicamente variável, o doente típico com doença pulmonar induzida por metotrexato apresenta-se com febre, tosse, dispneia, hipoxemia e a presença de infiltrado no raio-X do tórax. É necessário excluir a possibilidade de infeção. As doenças pulmonares induzidas pelo metotrexato nem sempre provaram ser totalmente reversíveis. Essa lesão pode ocorrer com todas as doses. Adicionalmente, tem sido notificada hemorragia pulmonar alveolar com metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas. Este acontecimento pode também estar associado com vasculite e outras comorbilidades. Quando se suspeita de hemorragia pulmonar

alveolar, deve ser considerada imediatamente a realização de exames complementares para confirmar o diagnóstico.

6. O metotrexato pode, devido ao seu efeito sobre o sistema imunológico, prejudicar a resposta à vacinação e afetar os resultados dos testes imunológicos. É também necessária uma atenção especial na presença infeções crónicas inativas, (por exemplo, herpes zoster, tuberculose, hepatite B ou C) devido ao risco de uma eventual ativação. A vacinação utilizando vacinas vivas não deve ser efetuada durante a terapêutica com metotrexato.

Existe a possibilidade de ocorrência de linfomas malignos em doentes a receber doses baixas de metotrexato. Nestes casos a terapêutica deve ser interrompida. Na ausência de sinais que mostrem a regressão espontânea dos linfomas é necessário iniciar a terapêutica citotóxica.

A administração concomitante de antagonistas do folato tais como trimetoprim/sulfametoxazol foi comunicada, em casos raros, como uma causa de pancitopenia megaloblástica aguda.

Toxicidade cutânea
Foi notificada necrose epidérmica, principalmente acompanhada por leucopenia, trombocitopenia e lesões na mucosa, com o tratamento com metotrexato (ver secção 4.8). Esta reação cutânea pode imitar clinicamente a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou a necrólise epidérmica tóxica (NET). Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas das reações adversas cutâneas graves e devem consultar imediatamente o seu médico se observarem quaisquer sinais ou sintomas indicativos. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o metotrexato deve ser retirado de imediato, e deve ser iniciado o tratamento adequado. Foi descrita uma intervenção com ácido folínico para a necrose epidérmica. O metotrexato não deve ser reintroduzido, a não ser que a SJS e a NET tenham sido excluídas.

Fotossensibilidade
Foi observada fotossensibilidade manifestada por uma reação exagerada de queimadura solar em determinadas pessoas que tomam metotrexato (consulte a secção 4.8). A exposição à luz solar intensa ou aos raios UV deve ser evitada, exceto por indicação médica. Os doentes devem usar proteção solar adequada para se protegerem da luz solar intensa.

É possível que a terapêutica com metotrexato possa fazer reaparecer situações de dermatite induzida pela radiação e queimaduras solares (reação de memória). As lesões psoriáticas podem agravar-se quando a irradiação UV é efetuada durante a administração de metotrexato.

A eliminação de Metotrexato é reduzida em doentes com um terceiro espaço de distribuição (ascite, derrame pleural). Estes doentes requerem uma monitorização especial relativamente à toxicidade e necessitam de uma redução na dose ou, em alguns casos, a interrupção da administração de metotrexato. Os derrames pleurais e as ascites deve ser drenados antes do início do tratamento com metotrexato (ver secção 5.2).

Os efeitos tóxicos podem incluir diarreia e estomatite ulcerativa e requerem a interrupção da terapêutica. Caso contrário, a situação pode evoluir para enterite hemorrágica e morte por perfuração intestinal.

Preparados vitamínicos ou outros produtos que contenham ácido fólico, ácido folínico ou os seus derivados podem diminuir a eficácia do metotrexato.

No tratamento da psoríase, o metotrexato deve ser restringido a casos de psoríase recalcitrante grave e incapacitante, que não respondam adequadamente a outras formas de terapêutica e apenas quando o diagnóstico foi estabelecido por biópsia e/ou após consulta dermatológica.

Foram comunicadas encefalopatia/leucoencefalopatia em doentes oncológicos submetidos a terapêutica com metotrexato, e estas não podem ser excluídas na terapêutica com metotrexato em indicações não oncológicas.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes a receber metotrexato, principalmente em associação com outros medicamentos imunossupressores. A LMP pode ser fatal e deve ser tida em consideração no diagnóstico diferencial em doentes imunodeprimidos que apresentem aparecimento ou agravamento de sintomas neurológicos.

Fertilidade e reprodução

Fertilidade
Tem sido relatado que o metotrexato causa oligospermia, disfunção menstrual e amenorreia em seres humanos, durante a administração e por um curto período após a cessação da terapia, e que causa compromisso da fertilidade, ao afetar a espermatogénese e oogénese durante o período de administração — efeitos estes que parecem ser reversíveis após a descontinuação da terapia.

Teratogenicidade – risco reprodutivo
O metotrexato provoca embriotoxicidade, aborto e malformações fetais em seres humanos. Por isso, os possíveis riscos de efeitos sobre a reprodução, perda da gravidez e malformações congénitas devem ser discutidos com as doentes com potencial para engravidar (ver secção 4.6). Deve ser confirmada a ausência de gravidez antes da utilização de Metex. Se forem tratadas mulheres em idade fértil, devem ser utilizados métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, seis meses após o mesmo.
Para aconselhamento contracetivo em homens, ver secção 4.6.

Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

População pediátrica
A utilização em crianças com idade inferior a 3 anos não é recomendada devido à insuficiência de dados de segurança e eficácia disponíveis para esta população (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Protóxido de azoto
A utilização de protóxido de azoto potencia o efeito do metotrexato sobre o metabolismo do folato, produzindo maior toxicidade, tal como mielossupressão e estomatite graves e imprevisíveis. Embora este efeito possa ser reduzido através da administração de folinato de cálcio, a utilização concomitante de protóxido de azoto e metotrexato deve ser evitada.

Álcool, medicamentos hepatotóxicos e hematotóxicos
A probabilidade de o metotrexato provocar um efeito hepatotóxico aumenta com o consumo regular de álcool e com a administração simultânea de outros medicamentos hepatotóxicos (ver secção 4.4). Os doentes a tomar concomitantemente outros medicamentos hepatotóxicos (por exemplo, a leflunomida) devem ser cuidadosamente monitorizados. O mesmo deve ser tido em consideração com a administração simultânea de medicamentos hematotóxicos (por exemplo, leflunomida, azatioprina, retinoides, sulfassalazina). Pode ocorrer um aumento na incidência de pancitopenia e hepatotoxicidade quando a leflunomida é combinada com o metotrexato.

A terapêutica de associação com metotrexato e retinoides como a acitretina ou o etretinato aumenta o risco de hepatotoxicidade.

Antibióticos orais
Os antibióticos orais, tais como as tetraciclinas, cloranfenicol e antibióticos de largo espectro não absorvíveis, podem interferir com a circulação enterohepática por inibição da flora intestinal ou supressão do metabolismo bacteriano.

Antibióticos
Antibióticos, tais como penicilinas, glicopeptídeos, sulfonamidas, ciprofloxacina e cefalotina podem, em casos concretos, reduzir a depuração renal do metotrexato, podendo assim ocorrer um aumento nas concentrações séricas de metotrexato acompanhado de toxicidade hematológica e gastrointestinal.

Medicamentos com elevada ligação a proteínas plasmáticas
O metotrexato encontra-se ligado a proteínas plasmáticas e pode ser deslocado por outros fármacos com ligação a estas proteínas tais como salicilatos, hipoglicemiantes, diuréticos, sulfonamidas, difenil-hidantoínas, tetraciclinas, cloranfenicol, ácido p-aminobenzóico e agentes anti-inflamatórios acídicos, o que pode levar a um aumento da toxicidade quando utilizados concomitantemente.

Probenecida, ácidos orgânicos fracos, pirazóis e AINEs
O probenecida, os ácidos orgânicos fracos tais com os diuréticos da ansa e os pirazóis (fenilbutazona) podem diminuir a eliminação do metotrexato. Podemos assim assumir um aumento nas concentrações séricas com o consequente aumento da toxicidade hematológica. Existe também a possibilidade de um aumento na toxicidade com a administração simultânea de baixas doses de metotrexato e anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) ou salicilatos.

Medicamentos com reações adversas sobre a medula óssea
No caso de utilização de medicamentos com possíveis reações adversas sobre a medula óssea (por exemplo, sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprim, cloranfenicol, pirimetamina), deve ser dada atenção à possibilidade de diminuição acentuada da hematopoiese. A administração concomitante de metamizol e metotrexato pode aumentar o efeito hemotóxico do metotrexato, principalmente em doentes idosos. Consequentemente, a coadministração deve ser evitada.

Medicamentos que provocam deficiência em folato
A administração simultânea de medicamentos que provocam deficiência em folato (por exemplo, sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprim) pode levar a um aumento na toxicidade do metotrexato. Aconselha-se um cuidado especial em caso de deficiência em ácido fólico preexistente.

Produtos que contenham ácido fólico ou ácido folínico
Preparados vitamínicos ou outros produtos que contenham ácido fólico, ácido folínico ou derivados podem diminuir a eficácia do metotrexato.

Outros medicamentos antirreumáticos
Não é de esperar, de uma forma geral, um aumento na toxicidade do metotrexato quando Metex é administrado em simultâneo com outros medicamentos antirreumáticos (tais como: compostos de ouro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina).

Ciclosporina
A ciclosporina pode potenciar a eficácia e toxicidade do metotrexato. Há um risco acrescido de disfunção renal. Adicionalmente, é biologicamente plausível a ocorrência de imunossupressão excessiva e das complicações associadas.

Sulfassalazina
Embora a associação de metotrexato e sulfassalazina possa causar um aumento da eficácia do metotrexato e, como resultado, um aumento nos efeitos indesejáveis devido à inibição da síntese do ácido fólico através da sulfasalazina, estes efeitos indesejáveis foram apenas observados em casos individuais raros no decurso de diversos estudos.

Mercaptopurina
O metotrexato aumenta os níveis plasmáticos da mercaptopurina. A associação de metotrexato e mercaptopurina pode, desta forma, requerer um ajuste posológico.

Inibidores de bomba de protões
A administração em simultâneo de inibidores de bomba de protões tais como o omeprazol ou pantoprazol pode levar à ocorrência de interações. A administração concomitante de metotrexato e

omeprazol provocou um atraso na eliminação renal do metotrexato. Em combinação com pantoprazol inibiu a eliminação renal do metabolito 7-hidroximetotrexato tendo sido reportado num caso a ocorrência de mialgia e calafrios.

Teofilina
O metotrexato pode diminuir a depuração da teofilina, pelo que deve proceder-se à monitorização dos níveis de teofilina quando esta for administrada simultaneamente com metotrexato.

Bebidas com cafeína ou teofilina
Deve ser evitado um consumo excessivo de bebidas que contenham cafeína e teofilina (café, refrigerantes que contenham cafeína, chá preto) durante a terapêutica com metotrexato.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres
As mulheres não podem engravidar durante a terapia com metotrexato e devem utilizar-se métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com metotrexato e, pelo menos, até 6 meses após o tratamento (ver secção 4.4). Antes de iniciar a terapia, as mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas do risco de malformações associadas ao metotrexato e deve excluir-se definitivamente qualquer hipótese de gravidez, tomando as medidas adequadas, por ex. um teste de gravidez. Durante o tratamento, os testes de gravidez devem ser repetidos conforme clinicamente necessário (por ex. após qualquer intervalo na contraceção). As doentes com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas relativamente à prevenção e ao planeamento da gravidez.

Contraceção em homens
Desconhece-se se o metotrexato está presente no sémen. O metotrexato demonstrou ser genotóxico em estudos em animais, pelo que o risco de efeitos genotóxicos nos espermatozoides não pode ser completamente excluído. A evidência clínica limitada não indica um risco aumentado de malformações ou de aborto após a exposição paterna a doses baixas de metotrexato (menos de 30 mg/semana). Relativamente a doses mais elevadas, não existem dados suficientes para estimar os riscos de malformações ou de aborto após a exposição paterna.
Como medidas de precaução, recomenda-se que os doentes do sexo masculino sexualmente ativos ou as suas parceiras utilizem métodos contracetivos eficazes durante o tratamento do doente do sexo masculino e durante, pelo menos, 3 meses após a cessação do tratamento com metotrexato. Os homens não devem doar esperma durante a terapia nem durante 3 meses após a descontinuação do tratamento com metotrexato.

Gravidez
O metotrexato é contraindicado durante a gravidez em indicações não oncológicas (ver secção 4.3). Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com metotrexato e até seis meses após o mesmo, deve ser fornecido aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos nocivos no bebé associados ao tratamento e devem ser efetuados exames ecográficos para confirmar um desenvolvimento fetal normal.
Em estudos em animais, o metotrexato revelou toxicidade reprodutiva, especialmente durante o primeiro trimestre (ver secção 5.3). O metotrexato demonstrou ter efeitos teratogénicos em seres humanos; foram notificados casos de morte fetal, abortos e/ou anomalias congénitas (por ex. craniofaciais, cardiovasculares, do sistema nervoso central e relacionadas com os membros).
O metotrexato é um potente agente teratogénico nos seres humanos, indutor de um risco aumentado de abortos espontâneos, da restrição do crescimento intrauterino e de malformações congénitas em caso de exposição durante a gravidez.

- Foram notificados abortos espontâneos em 42,5% das mulheres grávidas expostas ao tratamento com doses baixas de metotrexato (menos de 30 mg/semana), em comparação com uma taxa de 22,5% notificada no grupo comparativo de mulheres com a doença tratadas com medicamentos que não o metotrexato.
- Ocorreram anomalias congénitas *major* em 6,6% dos nados vivos em mulheres expostas ao tratamento com doses baixas de metotrexato (menos de 30 mg/semana) durante a gravidez, em

comparação com aproximadamente 4% dos nados vivos no grupo comparativo de mulheres com a doença tratadas com medicamentos que não o metotrexato.

Não existem dados suficientes relativamente à exposição a doses de metotrexato superiores a 30 mg/semana durante a gravidez, mas prevê-se que as taxas de abortos espontâneos e de malformações congénitas sejam mais elevadas.

Foram descritas gravidezes normais quando o metotrexato foi descontinuado antes da conceção.

Amamentação

O metotrexato é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, Metex é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Por conseguinte, a amamentação tem de ser descontinuada antes e durante a administração.

Fertilidade

O metotrexato afeta a espermatogénese e a oogénese e pode diminuir a fertilidade. Nos seres humanos, foi notificado que o metotrexato causa oligospermia, disfunção menstrual e amenorreia. Na maioria dos casos, estes efeitos parecem ser reversíveis após a descontinuação da terapia.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Podem ocorrer durante o tratamento sintomas relacionados com o sistema nervoso central tais como cansaço e tonturas. Os efeitos de Metex sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves do metotrexato incluem mielossupressão, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, toxicidade renal, neurotoxicidade, acontecimentos tromboembólicos, choque anafilático e síndrome de Stevens-Johnson.

As reações adversas do metotrexato observadas mais frequentemente (muito frequentes) incluem doenças gastrointestinais, p. ex., estomatite, dispepsia, dor abdominal, náuseas, perda de apetite e provas da função hepática anormais, p. ex., aumento da ALAT, ASAT, bilirrubina, fosfatase alcalina. As outras reações adversas que ocorrem frequentemente (frequentes) são leucopenia, anemia, trombopenia, cefaleias, cansaço, sonolência, pneumonia, alveolite/pneumonite intersticial muitas vezes associada a eosinofilia, úlceras da boca, diarreia, exantema, eritema e prurido.

Lista tabelada de reações adversas

Os efeitos indesejáveis mais relevantes são a supressão do sistema hematopoiético e as perturbações gastrointestinais.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

Muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações

Pouco frequentes: Faringite.

Raros: Infeção (incl. reativação de infeção crónica inativa), sépsis, conjuntivite.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)

Muito raros: Linfoma (ver «descrição» abaixo).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Leucopenia, anemia, trombocitopenia.
Pouco frequentes: Pancitopenia.
Muito raros: Agranulocitose, depressão grave da medula óssea, doenças linfoproliferativas (ver «descrição» abaixo).
Desconhecida: Eosinofilia.

Doenças do sistema imunitário
Raros: Reações alérgicas, choque anafilático, hipogamaglobulinemia.

Doenças do metabolismo e da nutrição
Pouco frequentes: Precipitação da diabetes.

Perturbações do foro psiquiátrico
Pouco frequentes: Depressão, confusão.
Raros: Alterações do humor.

Doenças do sistema nervoso
Frequentes: Cefaleias, cansaço, sonolência.
Pouco frequentes: Tonturas.
Muito raros: Dor, astenia muscular ou parestesia/hipostesia, alteração do paladar (sabor metálico), convulsões, meningismo, meningite assética aguda, paralisia.
Desconhecida: Encefalopatia/leucoencefalopatia.

Afeções oculares
Raros: Perturbações da visão.
Muito raros: Visão diminuída, retinopatia.

Cardiopatias
Raros: Pericardite, derrame pericárdio, tamponamento pericárdico.

Vasculopatias
Raros: Hipotensão, eventos tromboembólicos.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Frequentes: Pneumonia, alveolite/pneumonite intersticial frequentemente associada a eosinofilia. Sintomas indicativos de lesão pulmonar potencialmente grave (pneumonite intersticial) são: tosse seca não produtiva, febre e falta de ar.
Raros: Fibrose pulmonar, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, falta de ar e asma brônquica, derrame pleural.
Desconhecida: Epistaxe, hemorragia pulmonar alveolar.

Doenças gastrointestinais
Muito frequentes: Estomatite, dispepsia, náuseas, perda de apetite, dor abdominal.
Frequentes: Úlceras orais, diarreia.
Pouco frequentes: Úlceras e hemorragia gastrointestinais, enterite, vómitos, pancreatite.
Raros: Gengivite.
Muito raros: Hematémese, hematorreia, megacólon tóxico.

Afeções hepatobiliares (ver secção 4.4)
Muito frequentes: Provas da função hepática anormais (aumento da ALAT, ASAT, fosfatase alcalina e bilirrubina).
Pouco frequentes: Cirrose, fibrose e degenerescência gorda do fígado, diminuição da albumina sérica.
Raros: Hepatite aguda.
Muito raros: Insuficiência hepática.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Exantema, eritema, prurido.

Pouco frequentes: Reações de fotossensibilidade, perda de cabelo, aumento de nódulos reumatoides, úlcera cutânea, herpes zoster, vasculite, erupção herpetiforme da pele, urticária.
Raros: Aumento da pigmentação, acne, petéquias, equimose, vasculite alérgica.
Muito raros: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento das alterações pigmentares das unhas, paroníquia aguda, furunculose, telangiectasia.
Desconhecida: Exfoliação cutânea/dermatite exfoliativa, necrose epidérmica.

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Pouco frequentes: Artralgia, mialgia, osteoporose.
Raros: Fratura de esforço.
Desconhecida: Osteonecrose do maxilar (secundária a doenças linfoproliferativas)

Doenças renais e urinárias
Pouco frequentes: Inflamação e ulceração da bexiga, insuficiência renal, perturbação da micção.
Raros: Insuficiência renal, oligúria, anúria, alterações nos eletrólitos.
Desconhecida: Proteinúria.

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Pouco frequentes: Inflamação e ulceração da vagina.
Muito raros: Perda da libido, impotência, ginecomastia, oligospermia, perturbações na menstruação, corrimento vaginal.

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Raros: Febre, complicações na cicatrização das feridas.
Muito raros: Danos no local da injeção (formação de abscesso estéril, lipodistrofia) após administração intramuscular ou subcutânea.
Desconhecida: Astenia, necrose no local da injeção, edema.

Descrição das reações adversas selecionadas

A aparência e o grau de gravidade dos efeitos indesejáveis dependem do nível de dosagem e da frequência de administração. No entanto, podem ocorrer graves efeitos indesejáveis mesmo com baixas doses. É imprescindível que os doentes sejam acompanhados de forma regular, pelo médico em curtos intervalos de tempo.

Linfoma/doenças linfoproliferativas: têm sido relatados casos individuais de linfoma e de outras doenças linfoproliferativas que se resolveram numa série de casos depois de descontinuado o tratamento com metotrexato.

A aplicação subcutânea do metotrexato é bem tolerada localmente. Foram apenas observadas leves reações cutâneas locais (tais como, sensação de ardor, eritema, edema, descoloração, prurido, comichão intensa, dor), que diminuem com o decurso da terapêutica.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:
http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

a) Sintomas de sobredosagem
A toxicidade de metotrexato afeta principalmente o sistema hematopoiético.

b) Medidas de tratamento em caso de sobredosagem
O folinato de cálcio é o antídoto específico para neutralizar os efeitos tóxicos indesejáveis do metotrexato.

Em casos de sobredosagem acidental, deve ser administrada na primeira hora por via intravenosa ou intramuscular uma dose de folinato de cálcio igual ou superior à dose de metotrexato que originou a sobredosagem continuando o doseamento até que os níveis séricos do metotrexato se encontrem abaixo 10^{-7} mol/l.

Em casos de sobredosagem massiva, pode ser necessário proceder à hidratação e à alcalinização urinária de forma a impedir a precipitação de metotrexato e/ou dos seus metabolitos nos túbulos renais. Nem a hemodiálise nem a diálise peritoneal demonstraram melhorar a eliminação do metotrexato. Foi comunicada uma depuração efetiva do metotrexato com a utilização aguda de hemodiálise intermitente utilizando um dialisador de elevado fluxo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.3. Medicamentos antineoplásicos e imunomodeladores. Outros imunossupressores.
9.2.– Modificadores da evolução da doença reumatismal.
Código ATC: L04AX03
Medicamento antirreumático para o tratamento de doenças reumáticas inflamatórias crónicas e formas poliartríticas de artrite idiopática juvenil. Agente imunomodulador e anti-inflamatório para o tratamento da doença de Crohn.

Mecanismo de ação

O metotrexato é um antagonista de ácido fólico, que pertence à classe dos agentes citotóxicos conhecidos como antimetabolitos. Atua através da inibição competitiva da enzima dihidrofolato reductase inibindo, assim, a síntese de DNA. Não foi ainda esclarecido se a eficácia do metotrexato na gestão de psoríase, artrite psoriática, poliartrite crónica e doença de Crohn, se deve a um efeito anti-inflamatório ou imunossupressor e em que medida o aumento induzido pelo metotrexato na concentração da adenosina extracelular nos locais de inflamação contribuem para estes efeitos.

As diretrizes clínicas internacionais refletem a utilização de metotrexato como segunda escolha para doentes com doença de Crohn que são intolerantes ou que não responderam a agentes imunomoduladores de primeira linha como a azatioprina (AZA) ou 6-mercaptopurina (6-MP).

Os acontecimentos adversos observados nos estudos efetuados com metotrexato para a doença de Crohn, em doses cumulativas, não demonstraram haver um perfil de segurança diferente do metotrexato em relação ao perfil já conhecido. Assim, devem tomar-se precauções semelhantes com a

utilização de metotrexato no tratamento da doença de Crohn, como noutras indicações reumatoides e não reumatoides do metotrexato (ver secções 4.4 e 4.6).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o metotrexato é absorvido a partir do trato gastrointestinal. Em caso de administração de doses baixas (doses entre 7,5 mg/m² e 80 mg/m² de superfície corporal), a biodisponibilidade média é de aprox. 70 %, apesar de serem possíveis variações interindividuais e intraindividuais consideráveis (25 – 100 %). As concentrações séricas máximas são alcançadas após 1 – 2 horas.

A biodisponibilidade após injeção subcutânea é quase de 100 %.

Distribuição

Aproximadamente 50 % do metotrexato encontra-se ligado às proteínas séricas. Após distribuição pelos tecidos corporais, são encontradas concentrações elevadas sob a forma de poliglutamatos em particular no fígado, rins e baço, podendo ser aí retidas durante semanas ou meses. Quando administrado em pequenas doses o metotrexato, passa para o líquido cefalorraquidiano em quantidades mínimas. A semivida terminal é, em média, de 6 – 7 horas e apresenta uma considerável variação (3 – 17 horas). A semivida pode ser prolongada até 4 vezes o valor normal em doentes que possuam um terceiro espaço de distribuição (derrame pleural, ascite).

Biotransformação

Aprox. 10 % da dose de metotrexato administrada é metabolizada por via hepática. O principal metabolito é o 7-hidroximetotrexato.

Eliminação

A excreção ocorre sobretudo na forma inalterada, principalmente por via renal por filtração glomerular e secreção ativa no tubo proximal.
Aprox. 5 – 20 % do metotrexato e 1 – 5 % do 7-hidroximetotrexato são eliminados por via biliar.
Verifica-se uma pronunciada circulação enterohepática.

Em caso de compromisso renal, a eliminação é significativamente retardada. O impacto do compromisso hepático no processo de eliminação não é ainda conhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos com animais demostraram que o metotrexato prejudica a fertilidade e é embriotóxico, fetotóxico e teratogénico. O metotrexato demonstrou ser mutagénico *in vivo* e *in vitro*. Uma vez que não foram ainda realizados estudos convencionais de carcinogenicidade e os dados dos estudos de toxicidade crónica em roedores são inconsistentes o metotrexato é considerado **inclassificável** quanto à sua carcinogenicidade para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio para ajuste de pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 ºC.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Natureza do recipiente
Seringas pré-cheias em vidro incolor (tipo I) com 1 ml de capacidade com agulha de injeção incorporada, acondicionadas em blísteres. Êmbolo com tampão em borracha de clorobutilo (tipo I) e hastes em poliestireno inseridas no tampão para formar o êmbolo da seringa.

ou

Seringas pré-cheias em vidro incolor (tipo I) com 1 ml de capacidade com agulha de injeção incorporada, acondicionadas em blísteres. Êmbolo com tampão em borracha de clorobutilo (tipo I) e hastes em poliestireno inseridas no tampão para formar o êmbolo da seringa e um sistema de segurança para evitar os ferimentos e a reutilização da agulha.

Apresentações
Seringas pré-cheias contendo 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ou 0,60 ml de solução disponíveis em embalagens de 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 e 24 seringas com agulha para injeção SC incorporada.

e

Seringas pré-cheias contendo 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ou 0,60 ml de solução disponíveis em embalagens de 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 e 24 seringas com agulha para injeção SC incorporada com sistema de segurança.

e

Seringas pré-cheias contendo 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ou 0,60 ml de solução disponíveis em embalagens calendarizadas de 6 e 12 seringas com agulha para injeção SC incorporada.

e

Seringas pré-cheias contendo 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ou 0,60 ml de solução disponíveis em embalagens calendarizadas de 6 e 12 seringas com agulha para injeção SC incorporada com sistema de segurança.

Todas as apresentações estão disponíveis com escala de graduação.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A forma de manuseamento e eliminação deve ser consistente com a de outras preparações citotóxicas, de acordo com as exigências locais. Prestadoras de cuidados de saúde que estejam grávidas não devem manipular e/ou administrar Metex.

O metotrexato não deve entrar em contacto com a pele ou as mucosas. Em caso de contaminação, a área afetada deve ser imediatamente lavada com uma quantidade abundante de água.

Apenas para utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Em algumas regiões, Metex pode ser comercializado com um sistema de segurança para evitar os ferimentos e a reutilização da agulha.

Instruções para utilização subcutânea de Metex <u>sem</u> sistema de segurança
Os melhores locais para a injeção são:
- na zona superior das coxas,
- abdómen, exceto em redor do umbigo.

1. Limpe a zona de e em redor do local escolhido para a injeção com água e sabão o desinfetante.
2. Retire a tampa plástica de proteção, puxando-a.
3. Forme uma prega na pele, apertando suavemente a zona do local para a injeção.
4. A prega deve ser mantida até a seringa ser retirada da pele após a administração.
5. Introduza totalmente a agulha na pele, num ângulo de 90°.
6. Pressione lentamente o êmbolo para baixo e injete o líquido por baixo da pele. Retire a seringa da pele mantendo o mesmo ângulo de 90°.

Instruções para utilização subcutânea de Metex <u>com</u> sistema de segurança
Os melhores locais para a injeção são:
- na zona superior das coxas,
- abdómen, exceto em redor do umbigo.

1. Limpe a zona de e em redor do local escolhido para a injeção com água e sabão o desinfetante.
2. Retire a tampa plástica de proteção, puxando-a.
3. Forme uma prega na pele, apertando suavemente a zona do local para a injeção.
4. A prega deve ser mantida até a seringa ser retirada da pele após a administração.
5. Introduza totalmente a agulha na pele, num ângulo de 90°.
6. Pressione lentamente o êmbolo para baixo e injete o líquido por baixo da pele. Retire a seringa da pele mantendo o mesmo ângulo de 90°.
7. Uma tampa protetora cobrirá automaticamente a agulha.

Nota: O sistema de proteção, que é acionado com a libertação da tampa protetora, só pode ser ativado quando a seringa tiver sido completamente esvaziada, depois de o êmbolo ter sido pressionado para baixo o máximo possível.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5164108 – 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,15 ml/7,5 mg
N.º de registo: 5164116 - 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,2 ml/10 mg
N.º de registo: 5340963 - 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,25 ml/12,5 mg
N.º de registo: 5164124 - 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,3 ml/15 mg
N.º de registo: 5340971 - 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,35 ml/17,5 mg
N.º de registo: 5164132 - 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,4 ml/20 mg
N.º de registo: 5341003 -1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,45 ml/22,5 mg
N.º de registo: 5164140 - 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,5 ml/25 mg
N.º de registo: 5341011 - 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,55 ml/27,5 mg
N.º de registo: 5341029 - 1 seringa pré-cheia com 1 agulha para injeção SC incorporada, 0,6 ml/30 mg

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de Janeiro de 2009
Data da última renovação: 02 de Outubro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

25/09/2026