

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Metex PEN 7,5 mg/0,15 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 10 mg/0,20 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 12,5 mg/0,25 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 15 mg/0,30 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 17,5 mg/0,35 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 20 mg/0,40 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 22,5 mg/0,45 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 25 mg/0,50 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 27,5 mg/0,55 ml solução injetável em caneta pré-cheia  
Metex PEN 30 mg/0,60 ml solução injetável em caneta pré-cheia

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.  
Solução límpida amarela acastanhada.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Metex PEN é indicado no tratamento de:

- artrite reumatoide ativa em doentes adultos,
- formas poliartríticas de artrite idiopática juvenil ativa e grave, quando a resposta a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) foi inadequada,
- psoríase moderada a grave em doentes adultos candidatos a terapêutica sistémica e artrite psoriática grave em 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 PEN (metotrexato)**

No tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn, Metex PEN (metotrexato) **só pode ser utilizado uma vez por semana**. Os erros posológicos com a utilização de Metex PEN (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. 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 PEN deve ser realizada sob supervisão médica direta. Metex PEN é injetado **uma vez por semana**.

O doente deve ser informado explicitamente sobre o facto de a administração ser realizada apenas **uma vez por semana**. É aconselhável escolher um dia da semana fixo, que seja adequado, como o dia da injeção.

A eliminação do metotrexato está reduzida em doentes com um terceiro espaço de distribuição (ascite, derrame pleural). Estes doentes requerem uma monitorização especialmente cuidadosa por causa da toxicidade e uma redução na dose ou, em alguns casos, a descontinuação da administração de metotrexato (ver secções 5.2 e 4.4).

### Posologia

#### *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 aumentada gradualmente em 2,5 mg por semana. Em geral, não deve ser ultrapassado o limite semanal de 25 mg. As doses superiores a 20 mg/semana estão associadas a um aumento significativo na toxicidade, especialmente na supressão da medula óssea. É de esperar uma resposta ao tratamento após cerca de 4 – 8 semanas. Depois de ter sido alcançado o resultado terapêutico desejado, a dose deve ser gradualmente reduzida até à dose de manutenção eficaz mais baixa possível.

#### *População pediátrica*

#### *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/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal (ASC)/**uma vez por semana**. Em caso de resistência à terapêutica, a dose semanal pode ser aumentada até 20 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal/**uma vez por semana**. No entanto, está indicado um aumento na frequência de monitorização, se a dose for aumentada.

Devido à insuficiência de dados disponíveis sobre a utilização intravenosa em crianças e adolescentes, a administração parentérica está limitada à injeção subcutânea.

Doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) 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 geralmente uma resposta ao tratamento após 2 – 6 semanas aproximadamente. Depois de ter sido

alcançado o resultado terapêutico desejado, a dose deve ser gradualmente reduzida até à dose de manutenção eficaz mais baixa possível.

#### Dose semanal máxima

A dose deve ser aumentada se for necessário, mas não deve, em geral, exceder a dose semanal máxima recomendada de 25 mg. Em alguns casos excepcionais, uma dose mais elevada pode ser clinicamente justificada, mas não deve exceder uma dose semanal máxima de 30 mg de metotrexato, uma vez que a toxicidade aumentará acentuadamente.

#### *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 PEN para o tratamento da doença de Crohn nesta população.

#### *Doentes com insuficiência renal*

Metex PEN deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal. A dose deve ser ajustada da seguinte maneira:

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

Ver secção 4.3.

#### *Doentes com insuficiência hepática*

O metotrexato deve ser administrado com grande precaução, ou nem mesmo administrado, em doentes com doença hepática atual ou anterior significativa, especialmente quando provocada pelo álcool. Se a bilirrubina for > 5 mg/dl (85,5 mmol/l), o metotrexato é contraindicado.

Para a lista completa de contraindicações, ver secção 4.3.

#### *Utilização em doentes idosos*

Em doentes idosos, deve considerar-se uma redução da dose, face aos níveis reduzidos das funções hepática e renal, assim como das reservas mais baixas de folato que ocorrem com o avançar da idade.

#### *Utilização em doentes com um terceiro espaço de distribuição (derrame pleural, ascite)*

Como a semivida do metotrexato pode ser prolongada até 4 vezes, em relação aos valores normais em doentes que possuam um terceiro espaço de distribuição, pode ser necessário proceder a uma redução da dose ou, em alguns casos, a uma descontinuação da administração de metotrexato (ver secções 5.2 e 4.4).

#### Modo de administração

O medicamento destina-se apenas a uma única utilização.

Metex PEN solução injetável em caneta pré-cheia só pode ser administrado por via subcutânea.

A duração total do tratamento é determinada pelo médico.

As indicações sobre a utilização de Metex PEN solução injetável em caneta pré-cheia encontram-se a seguir.

Note-se que todos os conteúdos têm de ser utilizados.

### **Instruções para utilização subcutânea de Metex PEN com tampa amarela e botão de injeção amarelo (autoinjeter em três passos)**

As zonas mais adequadas para a injeção são:

- zona superior da coxa,
- abdómen, exceto em redor do umbigo.

1. Limpe a zona e em redor do local de injeção escolhido.
2. Retire a tampa.
3. Forme uma prega na pele, apertando suavemente a zona no local da injeção.
4. A prega deve ser mantida até Metex PEN ser retirado da pele, após a injeção.
5. Pressione Metex PEN firmemente contra a pele, num ângulo de 90 graus, de modo a desbloquear o botão. Em seguida, carregue no botão (um clique indica o início da injeção).
6. Não retire Metex PEN da pele antes do fim da injeção para evitar que a injeção não seja concluída. Isto pode demorar até 5 segundos.
7. Retire Metex PEN da pele no mesmo ângulo de 90 graus.
8. A tampa protetora retoma automaticamente a sua posição, tapando a agulha, e depois fica bloqueada.

### **Instruções para utilização subcutânea de Metex PEN com tampa de proteção translúcida e proteção da agulha azul (autoinjeter em dois passos)**

As zonas mais adequadas para a injeção são:

- zona superior da coxa,
- abdómen, exceto em redor do umbigo.

1. Limpe o local de injeção.
2. Retire a tampa de proteção translúcida a direito, com um movimento firme.
3. Posicione a proteção da agulha azul sem tampa contra a pele, num ângulo de 90 graus. Não é necessário formar uma prega na pele.
4. Inicie a injeção empurrando Metex PEN totalmente para baixo (um clique indica o início da injeção).
5. Continue a segurar Metex PEN encostada contra a pele; a injeção está concluída quando:
  - ✓ ouvir um segundo clique, pouco depois do primeiro
  - ✓ ou: a haste do êmbolo azul tiver parado de se mover e preencher a janela de inspeção
  - ✓ ou: tiverem passado 5 segundos.
6. Retire Metex PEN da pele no mesmo ângulo de 90 graus.
7. A proteção da agulha azul retoma automaticamente a sua posição, tapando a agulha, e depois fica bloqueada.

Nota:

Em caso de alteração da administração oral para a parentérica, pode ser necessário efetuar uma redução da dose devido à biodisponibilidade variável 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 PEN é 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 inferior a 30 ml/min., ver secção 4.2 e 4.4),
- discrasias sanguíneas preexistentes, tais como hipoplasia medular, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa,

- infecções graves, agudas ou crônicas, tais como tuberculose, VIH ou outras síndromes de imunodeficiência,
- úlceras da cavidade oral e doença gastrointestinal ulcerativa ativa conhecida,
- gravidez e amamentação (ver secção 4.6),
- inoculação 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 administrada **uma vez por semana** e não todos os dias

Os doentes submetidos a terapêuticas devem ser alvo de uma vigilância apropriada para que os sinais de possíveis efeitos tóxicos ou reações adversas possam ser detetados e avaliados o mais rapidamente possível. Por conseguinte, o tratamento com metotrexato só deve ser iniciado e supervisionado por médicos, cujo conhecimento e experiência incluam a utilização de terapêutica antimetabólita. Dada a possibilidade de reações tóxicas graves ou até mesmo fatais, o doente deve ser muito bem informado pelo médico sobre os riscos envolvidos e as medidas de segurança recomendadas.

##### Exames e medidas de segurança recomendados

*Antes de iniciar ou reiniciar uma terapêutica com metotrexato após um período de suspensão*

Hemograma completo com fórmula leucocitária e plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albumina sérica, raio-X torácico e análises da função renal. Caso clinicamente indicado, excluir tuberculose e hepatites.

*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. Examinação da boca e da garganta para detetar **alterações das mucosas**
2. **Hemograma completo** com fórmula leucocitária e plaquetas Pode ocorrer repentinamente supressão hematopoiética provocada pelo metotrexato, mesmo com doses aparentemente seguras. Qualquer queda acentuada na contagem de glóbulos brancos ou de plaquetas é uma indicação para a retirada imediata do medicamento e para 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 medicamentos hematotóxicos (por exemplo, a leflunomida) ao mesmo tempo devem ser seguidos de perto em relação às contagens dos glóbulos sanguíneos 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 através de análises da função renal e de análises à urina (ver também 4.2 e 4.3).  
Como o metotrexato é eliminado principalmente por via renal, é de esperar um aumento nas concentrações séricas em caso de compromisso renal, o que pode resultar em graves efeitos indesejáveis.  
Nos casos de um possível compromisso da função renal (como por exemplo, nos idosos), a monitorização deverá realizar-se mais frequentemente. Isto aplica-se em especial quando são administrados concomitantemente medicamentos que afetam a eliminação do metotrexato, causam danos renais (como por exemplo, medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides) ou podem levar potencialmente a um compromisso da hematopoiese. A desidratação também pode intensificar a toxicidade do metotrexato.
5. **Avaliação do sistema respiratório:** É necessário vigiar os sintomas de deterioração da função pulmonar e, caso seja necessário, realizar testes de função pulmonar. O compromisso pulmonar exige um rápido diagnóstico e a descontinuação do metotrexato. Os sintomas pulmonares (especialmente uma tosse seca, não produtiva) ou uma pneumonite não-específica que ocorra durante a terapêutica com metotrexato podem ser indicativos de uma lesão potencialmente perigosa e exigem a interrupção do tratamento e uma investigação minuciosa. Pode ocorrer pneumonite aguda ou intersticial crónica, frequentemente associada a eosinofilia no sangue, e já foram notificados casos fatais. Embora clinicamente variável, o doente típico com doença pulmonar induzida por metotrexato apresenta febre, tosse, dispneia, hipoxemia e a presença de infiltrado no raio-X torácico. É necessário excluir a possibilidade de infeção. As doenças pulmonares induzidas pelo metotrexato nem sempre provaram ser totalmente reversíveis. Esta 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 alveolar pulmonar, deve ser considerada imediatamente a realização de exames complementares para confirmar o diagnóstico.
6. O metotrexato pode, devido ao seu efeito a nível do **sistema imunitário**, comprometer a resposta à vacinação e interferir nos resultados de testes imunológicos. É igualmente necessária uma precaução especial em caso de infeções crónicas inativas (como por exemplo, herpes *zoster*, tuberculose, hepatite B ou C) devido a uma possível ativação. A inoculação com vacinas vivas não deve ser efetuada durante a terapêutica com metotrexato.

Podem surgir linfomas malignos em doentes tratados com doses baixas de metotrexato e, nesse caso, a terapêutica tem de ser descontinuada. Se o linfoma não apresentar sinais de regressão espontânea, é necessário iniciar uma terapêutica citotóxica.

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

### 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 reapareçam situações de dermatite induzida pela radiação e queimaduras solares (reação de memória) com a terapêutica com metotrexato. As lesões psoriáticas podem agravar-se durante a irradiação UV e a administração simultânea de metotrexato.

A eliminação do metotrexato está reduzida em doentes com um terceiro espaço de distribuição (ascite, derrame pleural). Estes doentes requerem uma monitorização especialmente cuidadosa por causa da toxicidade e uma redução na dose ou, em alguns casos, a descontinuação da administração de metotrexato. As efusões pleurais e as ascites devem ser drenadas antes do início do tratamento com metotrexato (ver secção 5.2).

A diarreia e a estomatite ulcerosa podem ser efeitos tóxicos e exigem a interrupção da terapêutica, caso contrário podem ocorrer enterite hemorrágica e morte devido a perfuração intestinal.

Os preparados vitamínicos ou outros produtos que contenham ácido fólico, ácido folínico ou os seus derivados podem reduzir a eficácia do metotrexato.

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

Foram notificados casos de encefalopatia/leucoencefalopatia em doentes oncológicos submetidos a terapêutica com metotrexato, e estas afeções 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 imunossuppressores. 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 PEN. Se forem tratadas mulheres em idade fértil, devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, seis meses após o mesmo.

Para aconselhamento contraceptivo em homens, ver secção 4.6.

### Sódio

Este medicamento contém menos de 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 exercer 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 que estejam 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 tetraciclina, o cloranfenicol e os antibióticos de largo espectro não absorvíveis, podem interferir na circulação enterohepática, através da inibição da flora intestinal ou da supressão do metabolismo bacteriano.

### Antibióticos

Os antibióticos, como as penicilinas, os glicopéptidos, as sulfonamidas, a ciprofloxacina e a cefalotina, podem, em casos individuais, reduzir a depuração renal do metotrexato, pelo que podem ocorrer aumentos das concentrações séricas de metotrexato com as concomitantes toxicidades hematológica e gastrointestinal.

### Medicamentos com elevada ligação às proteínas plasmáticas

O metotrexato liga-se às proteínas plasmáticas e pode ser deslocado por outros medicamentos com ligação a estas proteínas, tais como os salicilatos, hipoglicemiantes, diuréticos, sulfonamidas, difenilhidantoínas, tetraciclina, cloranfenicol, ácido p-aminobenzóico e agentes anti-inflamatórios ácidos, o que pode levar a um aumento da toxicidade aquando de uma utilização concomitante.

### Probenecida, ácidos orgânicos fracos, pirazóis e anti-inflamatórios não-esteroides

O probenecida e os ácidos orgânicos fracos, tais como os diuréticos da ansa e os pirazóis (fenilbutazona), podem reduzir a eliminação do metotrexato e, concentrações séricas mais elevadas podem induzir um aumento da toxicidade hematológica. Também há uma possibilidade de um aumento na toxicidade com a associação de doses baixas de metotrexato com anti-inflamatórios não-esteroides ou salicilatos.

### Medicamentos com reações adversas sobre a medula óssea

No caso de utilização de medicamentos com possíveis reações adversas sobre a medula óssea (como por exemplo, sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprim, cloranfenicol, pirimetamina), deve ser dada atenção à possibilidade de redução 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 causam deficiência em folato

A administração simultânea de medicamentos que provocam deficiência em folato (como por exemplo, sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprim) pode levar a um aumento na toxicidade do metotrexato. Por conseguinte, aconselha-se um cuidado especial na presença de deficiência em ácido fólico.

#### Produtos que contenham ácido fólico ou ácido folínico

Os preparados vitamínicos ou outros produtos que contenham ácido fólico, ácido folínico ou os seus derivados podem reduzir a eficácia do metotrexato.

#### Outros medicamentos antirreumáticos

Não é de esperar, de um modo geral, um aumento nos efeitos tóxicos do metotrexato quando Metex PEN é administrado em simultâneo com outros medicamentos antirreumáticos (como por exemplo, compostos de ouro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfassalazina, 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 na eficácia do metotrexato e, como resultado, um aumento nos efeitos indesejáveis, devido à inibição da síntese do ácido fólico através da sulfassalazina, tais efeitos indesejáveis só foram observados em casos individuais raros no decurso de diversos estudos.

#### Mercaptopurina

O metotrexato aumenta os níveis plasmáticos da mercaptopurina. Por conseguinte, a associação de metotrexato e mercaptopurina pode requerer um ajuste posológico.

#### Inibidores da bomba de prótons

A administração concomitante de inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol ou o pantoprazol, pode levar a interações: a administração concomitante de metotrexato e omeprazol conduziu a um atraso na eliminação renal do metotrexato. Em associação com o pantoprazol, a eliminação renal do metabolito 7-hidroximetotrexato foi inibida, tendo sido notificados mialgia e calafrios num caso.

#### Teofilina

O metotrexato pode diminuir a depuração da teofilina, pelo que os níveis de teofilina devem ser monitorizados quando esta for administrada concomitantemente com o metotrexato.

#### Bebidas com cafeína ou teofilina

Deve ser evitado um consumo excessivo de bebidas que contenham cafeína e teofilina (café, refrigerantes com 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 contraceptivos 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 contraceptivos 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 PEN 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**

Os efeitos de Metex PEN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados.

Durante o tratamento podem ocorrer sintomas a nível do sistema nervoso central, tais como cansaço e tonturas.

#### **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.

As seguintes designações são utilizadas para organizar os efeitos indesejáveis por ordem de frequência:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) ou 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 pólipos)

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

##### Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Pouco frequentes: Pancitopenia.

Muito raros: Agranulocitose, grave depressão 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: Cefaleia, cansaço, sonolência.

Pouco frequentes: Tonturas.

Muito raros: Dor, astenia muscular ou parestesia/hipostesia, alteração do paladar (sabor metálico), convulsões, meningismo, meningite asséptica aguda, paralisia.

Desconhecida: Encefalopatia/leucoencefalopatia.

### Afeções oculares

Raros: Perturbações da visão.

Muito raros: Visão diminuída, retinopatia.

### Cardiopatias

Raros: Pericardite, derrame pericárdico, tamponamento pericárdico.

### Vasculopatias

Raros: Hipotensão, acontecimentos 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, vômitos, 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 fígado “gordo” (degeneração), 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.

### Afeções musculoesqueléticas 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.

Desconhecida: Astenia, necrose no local da injeção, edema.

### Descrição das reações adversas selecionadas

A ocorrência e nível de gravidade dos efeitos indesejáveis dependem do nível da dose e da frequência de administração. No entanto, como podem ocorrer reações adversas graves até mesmo com doses baixas, é indispensável que os doentes sejam monitorizados regularmente e em intervalos curtos pelos médicos.

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. Só foram observadas reações cutâneas locais ligeiras (tais como, sensação de ardor, eritema, edema, descoloração, prurido, comichão intensa, dor), diminuindo durante a 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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas de sobredosagem

A toxicidade do metotrexato afeta principalmente o sistema hematopoiético.

### 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 os níveis séricos do metotrexato se situarem abaixo de  $10^{-7}$  mol/l.

Nos casos de sobredosagem massiva, pode ser necessária hidratação e alcalinização da urina para prevenir a precipitação do metotrexato e/ou dos seus metabolitos nos túbulos renais. Nem a

hemodiálise nem a diálise peritoneal demonstraram que melhoram a eliminação do metotrexato. Foi notificada uma depuração eficaz do metotrexato com hemodiálise aguda e intermitente, utilizando um dialisador de elevado fluxo.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Classificação farmacoterapêutico: 16.1.3. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Outros imunossuppressores.

9.2.– Modificadores da evolução da doença reumatismal.

Código ATC: L04AX03

Medicamento antirreumático para o tratamento de doenças reumáticas inflamatórias crônicas 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 do ácido fólico que pertence à classe dos agentes citotóxicos conhecidos como antimetabolitos. Atua através da inibição competitiva da enzima di-hidrofolato redutase e, por conseguinte, inibe a síntese do ADN. Ainda não foi 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 rapidamente do trato gastrointestinal. Em caso de administração de doses baixas (doses entre 7,5 mg/m<sup>2</sup> e 80 mg/m<sup>2</sup> 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, intramuscular e intravenosa é comparável em aproximadamente 100 %.

#### Distribuição

Aproximadamente 50 % do metotrexato liga-se às proteínas séricas. Depois da distribuição pelos tecidos corporais, são encontradas concentrações elevadas sob a forma de poliglutamatos, em particular no fígado, rins e baço, podendo ficar 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, 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

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

### Eliminação

A excreção ocorre principalmente sob a forma inalterada, principalmente por via renal através de filtração glomerular e secreção ativa nos túbulos proximais.

Aproximadamente 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. Desconhece-se o impacto do compromisso hepático no processo de eliminação.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Estudos com animais demonstram que o metotrexato prejudica a fertilidade e é embriotóxico, fetotóxico e teratogénico. O metotrexato é mutagénico *in vivo* e *in vitro*. Como ainda não foram 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 os seres humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do 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**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Canetas pré-cheias contendo uma seringa pré-cheia incolor (vidro) com êmbolo com tampão (borracha de clorobutilo) e agulha de injeção embutida. A seringa está externamente preparada com o dispositivo para autoadministração (caneta).

Metex PEN caneta pré-cheia está disponível sob a forma de um autoinjeter de três passos com uma tampa amarela e um botão de injeção amarelo ou de um autoinjeter de dois passos com uma tampa de proteção translúcida e uma proteção da agulha azul.

### **Apresentações:**

Canetas pré-cheias contendo 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) ou 0,6 ml

(30 mg) de solução disponíveis em embalagens de 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 e 24 canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A forma de manuseamento e eliminação deve estar de acordo com as exigências locais. As profissionais de cuidados de saúde que estejam grávidas não devem manipular e/ou administrar Metex PEN.

O metotrexato não deve entrar em contacto com a pele ou com mucosas. Em caso de contaminação, a área afetada tem de ser imediatamente enxaguada com água em abundância.

Apenas para utilização única.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha  
Telefone: +49 4103 8006-0  
Fax: +49 4103 8006-100

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **Metex PEN 7,5 mg/0,15 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5618418	1 x caneta pré-cheia
5618426	2 x caneta pré-cheia
5618434	4 x caneta pré-cheia
5618442	5 x caneta pré-cheia
5618459	6 x caneta pré-cheia
5618475	10 x caneta pré-cheia
5618533	11 x caneta pré-cheia
5618467	12 x caneta pré-cheia
5618509	14 x caneta pré-cheia
5618517	15 x caneta pré-cheia
5618525	24 x caneta pré-cheia

### **Metex PEN 10 mg/0,20 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5619523	1 x caneta pré-cheia
5619531	2 x caneta pré-cheia
5619549	4 x caneta pré-cheia
5619556	5 x caneta pré-cheia
5619564	6 x caneta pré-cheia
5619572	10 x caneta pré-cheia
5619606	11 x caneta pré-cheia
5619614	12 x caneta pré-cheia

5619622 14 x caneta pré-cheia  
5619630 15 x caneta pré-cheia  
5619648 24 x caneta pré-cheia

**Metex PEN 12,5 mg/0,25 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5619242 1 x caneta pré-cheia  
5619259 2 x caneta pré-cheia  
5619267 4 x caneta pré-cheia  
5619275 5 x caneta pré-cheia  
5619309 6 x caneta pré-cheia  
5619317 10 x caneta pré-cheia  
5619325 11 x caneta pré-cheia  
5619333 12 x caneta pré-cheia  
5619341 14 x caneta pré-cheia  
5619358 15 x caneta pré-cheia  
5619366 24 x caneta pré-cheia

**Metex PEN 15 mg/0,30 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5618541 1 x caneta pré-cheia  
5618558 2 x caneta pré-cheia  
5618566 4 x caneta pré-cheia  
5618574 5 x caneta pré-cheia  
5618608 6 x caneta pré-cheia  
5618616 10 x caneta pré-cheia  
5618624 11 x caneta pré-cheia  
5618640 12 x caneta pré-cheia  
5618632 14 x caneta pré-cheia  
5618657 15 x caneta pré-cheia  
5618665 24 x caneta pré-cheia

**Metex PEN 17,5 mg/0,35 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5618673 1 x caneta pré-cheia  
5618707 2 x caneta pré-cheia  
5618715 4 x caneta pré-cheia  
5618723 5 x caneta pré-cheia  
5618731 6 x caneta pré-cheia  
5618749 10 x caneta pré-cheia  
5618764 11 x caneta pré-cheia  
5618756 12 x caneta pré-cheia  
5618772 14 x caneta pré-cheia  
5618806 15 x caneta pré-cheia  
5618814 24 x caneta pré-cheia

**Metex PEN 20 mg/0,40 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5619119 1 x caneta pré-cheia  
5619127 2 x caneta pré-cheia  
5619135 4 x caneta pré-cheia  
5619143 5 x caneta pré-cheia  
5619150 6 x caneta pré-cheia  
5619168 10 x caneta pré-cheia  
5619176 11 x caneta pré-cheia  
5619200 12 x caneta pré-cheia  
5619218 14 x caneta pré-cheia

5619226 15 x caneta pré-cheia  
5619234 24 x caneta pré-cheia

**Metex PEN 22,5 mg/0,45 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5618962 1 x caneta pré-cheia  
5618970 2 x caneta pré-cheia  
5619002 4 x caneta pré-cheia  
5619010 5 x caneta pré-cheia  
5619028 6 x caneta pré-cheia  
5619044 10 x caneta pré-cheia  
5619036 11 x caneta pré-cheia  
5619051 12 x caneta pré-cheia  
5619069 14 x caneta pré-cheia  
5619077 15 x caneta pré-cheia  
5619101 24 x caneta pré-cheia

**Metex PEN 25 mg/0,50 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5619655 1 x caneta pré-cheia  
5619663 2 x caneta pré-cheia  
5619671 4 x caneta pré-cheia  
5619705 5 x caneta pré-cheia  
5619713 6 x caneta pré-cheia  
5619739 10 x caneta pré-cheia  
5619721 11 x caneta pré-cheia  
5619747 12 x caneta pré-cheia  
5619754 14 x caneta pré-cheia  
5619762 15 x caneta pré-cheia  
5619770 24 x caneta pré-cheia

**Metex PEN 27,5 mg/0,55 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5619374 1 x caneta pré-cheia  
5619408 2 x caneta pré-cheia  
5619416 4 x caneta pré-cheia  
5619424 5 x caneta pré-cheia  
5619432 6 x caneta pré-cheia  
5619440 10 x caneta pré-cheia  
5619457 11 x caneta pré-cheia  
5619465 12 x caneta pré-cheia  
5619473 14 x caneta pré-cheia  
5619507 15 x caneta pré-cheia  
5619515 24 x caneta pré-cheia

**Metex PEN 30 mg/0,60 ml solução injetável em caneta pré-cheia**

5618822 1 x caneta pré-cheia  
5618830 2 x caneta pré-cheia  
5618848 4 x caneta pré-cheia  
5618863 5 x caneta pré-cheia  
5618855 6 x caneta pré-cheia  
5618871 10 x caneta pré-cheia  
5618905 11 x caneta pré-cheia  
5618913 12 x caneta pré-cheia  
5618921 14 x caneta pré-cheia  
5618939 15 x caneta pré-cheia

5618947 24 x caneta pré-cheia

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

Data da primeira autorização: 07 de agosto de 2014

Data da última renovação: 18 de setembro de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

09/2024