

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metilprednisolone Hikma 40 mg, 125 mg, 500 mg e 1000 mg  
Polvere per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di Metilprednisolone Hikma 40 mg contiene 53,0 mg di metilprednisolone sodio succinato, equivalente a 40 mg di metilprednisolone.

Eccipiente con effetti noti: Questa preparazione contiene meno di un 1 mmol di sodio (23 mg) per 40 mg, cioè è essenzialmente "priva di sodio".

Ogni flaconcino di Metilprednisolone Hikma 125 mg contiene 165,8 mg di metilprednisolone sodio succinato, equivalente a 125 mg di metilprednisolone.

Eccipiente con effetti noti: Questa preparazione contiene meno di un 1 mmol di sodio (23 mg) per 125 mg, cioè è essenzialmente "priva di sodio".

Ogni flaconcino di Metilprednisolone Hikma 500 mg contiene 663,0 mg di metilprednisolone sodio succinato, equivalente a 500 mg di metilprednisolone.

Eccipiente con effetti noti: Questa preparazione contiene 53,18 mg di sodio per 500 mg.

Ogni flaconcino di Metilprednisolone Hikma 1000 mg contiene 1.326,0 mg di metilprednisolone sodio succinato, equivalente a 1000mg di metilprednisolone.

Eccipiente con effetti noti: Questa preparazione contiene 167,59 mg di sodio per 1000mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Ogni flaconcino di metilprednisolone sodio succinato contiene una polvere amorfa bianca o quasi bianca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Metilprednisolone è indicato per il trattamento di tutte le patologie in cui è necessario un rapido ed intenso effetto corticosteroideo come:

- Condizioni Allergiche:  
Asma bronchiale

Rinite allergica perenne ed acuta stagionale  
Edema angioneurotico  
Anafilassi

- Patologie dermatologiche:  
Eritema multiforme grave (Sindrome di Stevens-Johnson)
- Patologie gastrointestinali:  
Morbo di Crohn  
Colite ulcerativa
- Patologie neurologiche:  
Esacerbazione acuta della sclerosi multipla sovrapposta a una storia recidivante-remittente  
Edema cerebrale di tipo secondario causato da tumore cerebrale
- Patologie respiratorie:  
Aspirazione di contenuto gastrico  
Tubercolosi polmonare fulminante o disseminata (con appropriata chemioterapia anti-tubercolosi)
- Varie:  
T.B.C. meningite (con appropriata chemioterapia anti-tubercolosi)  
Trapianto

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metilprednisolone può essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare, il metodo preferibilmente utilizzato in caso di emergenze è l'注射 endovenosa somministrata nel giusto intervallo di tempo

### Posologia

Quando Metilprednisolone è somministrato ad alte dosi per via endovenosa, deve essere somministrato in un periodo di 30 minuti come minimo. Dosi fino a 250mg devono essere somministrate per via endovenosa per un periodo di almeno 5 minuti.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo somministrando la minima dose efficace per la minima durata (vedere paragrafo 4.4).

### *Adulti*

Il dosaggio deve essere modificato a seconda della gravità della patologia, la dose iniziale deve essere compresa tra 10 e 500 mg. Nel trattamento delle reazioni di rigetto del trapianto, può essere necessaria una dose fino ad 1 g/die. Anche se nei diversi studi condotti somministrando metilprednisolone nel trattamento delle reazioni di rigetto del trapianto sono stati variati dosi e protocolli, la letteratura pubblicata conferma la somministrazione di questa quantità di dosi, con 500 mg o 1 g somministrati più comunemente per i rigetti acuti. Il trattamento con queste dosi deve essere limitato ad un periodo di 48-72 ore fino a quando la condizione del paziente non si è stabilizzata, poiché una terapia corticosteroidea a dosi elevate per un periodo di tempo

prolungato può causare gravi effetti collaterali indotti da corticosteroidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Popolazione pediatrica*

Nel trattamento per indicazioni ad alte dosi, come patologie dermatologiche, ematologiche, reumatiche e renali, è raccomandata una dose di 30 mg/kg/die fino ad un massimo di 1 g/die. Questo dosaggio può essere somministrato ripetutamente in tre cicli consecutivi su base giornaliera oppure ogni due giorni.

Nel trattamento delle reazioni di rigetto del trapianto, è raccomandato un dosaggio da 10 a 20 mg/kg/die fino a 3 giorni, per un massimo di 1g/die. Nel trattamento degli stati asmatici è raccomandato un dosaggio da 1 a 4 mg/kg/die per 1-3 giorni.

#### *Pazienti anziani*

Il metilprednisolone è principalmente utilizzato nelle patologie acute a breve termine. Non ci sono dati che suggeriscono che una modifica della dose negli anziani è giustificata. Tuttavia, il trattamento dei pazienti anziani dovrebbe essere pianificato tenendo presente delle conseguenze più gravi dei comuni effetti collaterali dei corticosteroidi in età avanzata ed è necessario uno stretto monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).

Di seguito raccomandazioni dettagliate per le dosi degli adulti:

**Nelle reazioni anafilattiche** devono essere somministrati prima l'adrenalina o la noradrenalina per un immediato effetto emodinamico, seguite da iniezione endovenosa di metilprednisolone (metilprednisolone sodio succinato) con le altre procedure approvate. È stato dimostrato che i corticosteroidi attraverso il loro effetto emodinamico prolungato sono utili per prevenire ricorrenti attacchi di reazioni anafilattiche acute.

**Nelle reazioni di sensibilità** il metilprednisolone è in grado di dare sollievo dai sintomi in un tempo variabile da mezz'ora a due ore. Nei pazienti con stato asmatico il metilprednisolone può essere somministrato alla dose di 40 mg per via endovenosa, ripetuta a seconda della risposta del paziente. In alcuni pazienti asmatici può risultare vantaggioso somministrare il farmaco per infusione a goccia lenta per un periodo di tempo di diverse ore.

**Nelle reazioni di rigetto a seguito di trapianto** sono stati utilizzati dosi fino ad 1 g al giorno per arrestare le crisi di rigetto. In caso di rigetto acuto sono comunemente utilizzate dosi da 500 mg ad 1g.

Il trattamento deve essere continuato solo fino a quando le condizioni del paziente non si sono stabilizzate, generalmente per non più di 48-72 ore.

**Nell'edema cerebrale** i corticosteroidi sono utilizzati per ridurre o prevenire l'edema cerebrale associato a tumori del cervello (primari o metastatici).

In pazienti con edema dovuto a tumore, ridurre il dosaggio dei corticosteroidi sembra sia importante per evitare una riduzione eccessiva della pressione intracranica.

Se il rigonfiamento del cervello si verifica quando il dosaggio viene ridotto (escludendo il sanguinamento intracranico), ricominciare con dosi parenterali maggiori e più frequenti.

I pazienti affetti da alcune patologie maligne possono aver bisogno di rimanere in terapia con corticosteroidi orali per mesi o anche per tutta la vita.

Dosi simili o maggiori possono essere utili per controllare l'edema cerebrale durante la radioterapia.

I seguenti dosaggi sono suggeriti per l'edema dovuto a tumore al cervello.

Programma A <sup>(1)</sup>	Dose (mg)	Via di somministrazione	Intervallo in ore	Durata
Pre-operatorio	20	IM	3,6	
Durante l'operazione	da 20 a 40	EV	Ogni ora	
Post-operatorio	20	IM	3	24 ore
	16	IM	3	24 ore
	12	IM	3	24 ore
	8	IM	3	24 ore
	4	IM	3	24 ore
	4	IM	6	24 ore
	4	IM	12	24 ore

Programma A <sup>(2)</sup>	Dose (mg)	Via di somministrazione	Intervallo in ore	Durata giorni
Pre-operatorio	40	IM	6	2-3
Post operatorio	40	IM	6	3-5
	20	orale	6	1
	12	orale	6	1
	8	orale	8	1
	4	orale	12	1
	4	orale		1

<sup>(1)</sup> Fox JL, MD. "L'uso di metilprednisolone in chirurgia intracranica" Annali Medici del Distretto della Colombia, 34:261 265, 1965.

<sup>(2)</sup> Cantu RC, MD Servizio Neurologico di Harvard, Boston, Massachusetts. Lettera in archivio , La Società Upjohn (Febbraio 1970).

L' obiettivo è interrompere la terapia dopo un totale di 10 giorni.

Nel trattamento **delle esacerbazioni acute della sclerosi multipla** negli adulti, la dose raccomandata è di 1 g/die per 3 giorni. Il metilprednisolone deve essere somministrato come infusione endovenosa per almeno 30 minuti.

In altre indicazioni, la dose iniziale varierà da 10 a 500 mg a seconda del problema clinico trattato. Dosi maggiori possono essere necessarie per la gestione a breve termine di patologie gravi acute. La dose iniziale, fino a 250 mg, deve essere somministrata per via endovenosa per un periodo di almeno 5 minuti, dosi superiori a 250 mg devono essere somministrate per via endovenosa per un periodo di almeno 30 minuti. Dosi successive possono essere somministrate per via endovenosa o intramuscolare ad intervalli dettati dalla risposta del paziente e dalla condizione clinica. La terapia corticosteroidea è in aggiunta, e non sostitutiva, della terapia convenzionale.

Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Metilprednisolone Hikma 40mg è controindicato nei pazienti con una allergia nota o sospetta al latte vaccino (vedere paragrafo 4.4).

Devono essere valutate le usuali controindicazioni per i corticosteroidi per uso locale o sistematico. Il Metilprednisolone è controindicato nelle infezioni sistemiche fungine e nelle infezioni sistemiche a meno che non sia impiegata una appropriata terapia anti-infettiva. Per la somministrazione intratecale, date le segnalazioni sono stati associati gravi eventi medici a questa via di somministrazione. Preparazioni di corticosteroidi intramuscolari sono controindicate per la porpora idiopatica trombocitopenica.

Edema cerebrale associato con la malaria.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Speciali avvertenze

- Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati utilizzando la minima dose efficace per la minima durata. E' richiesto un frequente controllo del paziente per aggiustare gradualmente la dose rispetto all'attività della patologia (vedere paragrafo 4.2).
- L'atrofia corticosurrenale si sviluppa durante la terapia prolungata e può persistere per mesi dopo l'interruzione del trattamento. L'interruzione di corticosteroidi dopo una terapia prolungata deve quindi sempre essere graduale per evitare l'esacerbazione acuta da rimbalzo della malattia, insufficienza surrenale acuta o poliartrite, diminuendo gradualmente nel corso delle settimane o dei mesi a seconda della dose e della durata del trattamento.

Durante una terapia prolungata ogni patologia che si verifica, trauma, anestesia o procedura chirurgica richiederà un temporaneo aumento del dosaggio; se i corticosteroidi sono stati interrotti dopo una terapia prolungata può essere necessario una temporanea reintroduzione.

Una sospensione improvvisa del trattamento sistematico con corticosteroidi, somministrati per un periodo massimo 3 settimane, è indicata se il medico curante ritiene che sia improbabile una recidiva della patologia.

La sospensione improvvisa di dosi di metilprednisolone fino a 32 mg al giorno per massimo 3 settimane, nella maggior parte dei pazienti, è improbabile che porti ad una soppressione clinicamente rilevante dell'asse HPA. Nei seguenti gruppi di pazienti, va considerata la sospensione graduale della terapia corticosteroidea sistematica anche dopo un trattamento che dura 3 settimane o meno:

- Pazienti che hanno ricevuto cicli ripetuti di trattamento con corticosteroidi sistematici, in particolare se applicati per più di 3 settimane

- Quando un trattamento breve è stato prescritto entro un anno dalla cessazione della terapia a lungo termine (mesi o anni).
  - Pazienti che possono manifestare insufficienza surrenale tranne quelli in terapia corticosteroidea esogena.
  - Pazienti che ricevono dosi di corticosteroidi sistematici di metilprednisolone maggiori di 32 mg al giorno.
  - Pazienti che ricevono dosi ripetute di sera
- Dal momento che la secrezione di mineralcorticoide può essere alterata, contemporaneamente deve essere somministrato sale e/o un mineralcorticoide.
  - Poiché si sono verificati rari casi di reazioni anafilattiche in pazienti sotto terapia corticosteroidea per via parenterale, devono essere prese appropriate misure precauzionali prima della somministrazione, in particolare quando il paziente ha una precedente anamnesi di reazioni allergiche ai farmaci.
  - I corticosteroidi possono mascherare alcuni sintomi di infezione e nuove infezioni possono comparire durante il loro utilizzo. Ci può essere una ridotta resistenza ed una incapacità a localizzare l'infezione quando si utilizzano i corticosteroidi. Le infezioni dovute a qualsiasi agente patogeno inclusi organismi di origine virale, batterica, fungina, protozoaria o elminintica, in qualsiasi sede corporea, possono essere associate all'assunzione dei corticosteroidi da soli o in associazione con altri agenti immunosoppressori che interferiscono sull'immunità cellulare o umorale o sulla funzione neutrofila. Queste infezioni possono essere lievi ma possono anche essere gravi e talvolta fatali. Con l'aumento delle dosi di corticosteroidi, la frequenza dell'incidenza con cui si verificano tali complicazioni infettive aumenta.
  - La varicella desta grave preoccupazione dal momento che questa patologia normalmente lieve può essere fatale nei pazienti immunodepressi. I pazienti (o i genitori dei bambini) senza una anamnesi certa di varicella devono essere informati di evitare lo stretto contatto con la varicella o l'herpes zoster e se esposti devono rivolgersi al medico per cure urgenti. Per i pazienti non immuni che stanno ricevendo corticosteroidi per via sistematica o che li hanno utilizzati nei 3 mesi precedenti che sono stati esposti, è necessaria l'immunizzazione passiva con varicella/immunoglobulina zoster (VZIG), che deve essere somministrata entro 10 giorni dall'esposizione al virus della varicella.  
Se è confermata la diagnosi di varicella, lo specialista garantisce la cura della malattia ed un trattamento urgente. I corticosteroidi non devono essere interrotti e la dose deve essere aumentata.
  - I pazienti o chi se ne prende cura devono essere informati che potenzialmente, con gli steroidi sistematici, si possono verificare reazioni psichiatriche avverse gravi (vedere paragrafo 4.8). I sintomi tipicamente insorgono entro pochi giorni o settimane dall'inizio della terapia. I rischi possono essere maggiori con alte dosi/esposizione sistematica (vedere paragrafo 4.5), anche se i livelli della dose non consentono la previsione dell'insorgenza, tipo, gravità o durata delle reazioni. La maggior parte delle reazioni risolvono dopo la riduzione del dosaggio o la sospensione, anche se può essere necessario il trattamento specifico.  
I pazienti/chi se ne prende cura devono essere sconsigliati a rivolgersi al medico se si sviluppano sintomi psicologici preoccupanti, in particolare se si sospetta depressione dell'umore o idea suicida. Bisogna informare i pazienti/o chi se ne prende cura in merito ai possibili disturbi

psichiatrici che si possono avere durante o immediatamente dopo la riduzione/sospensione della dose steroidi sistematici, anche se tali reazioni siano state riportate raramente.

E' richiesta particolare attenzione nel valutare l'uso di corticosteroidi sistematici nei pazienti con esistente o precedente anamnesi di gravi disturbi affettivi in se stessi o nei loro parenti di primo grado. Questi includono anche patologie depressive o maniaco-depressive e precedente psicosi da steroidi.

- Il morbillo può avere un decorso grave o talvolta fatale nei pazienti immunodepressi. In tali bambini o adulti, deve porre particolare attenzione per evitare esposizione al morbillo. Se si è esposti, può essere necessaria la profilassi con immunoglobulina indebolita (IVIG) per via intramuscolare. I pazienti esposti devono essere informati di consultare il medico immediatamente.
- La somministrazione di vaccini vivi o attenuati è controindicata in pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati in pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi; in ogni caso la risposta a questi vaccini può essere ridotta. Le procedure di immunizzazione indicate possono essere attuate in pazienti che ricevono dosi non-immunosoppressive di corticosteroidi.
- La somministrazione di corticosteroidi nella tubercolosi attiva deve essere limitata a quei casi di tubercolosi fulminante o disseminata in cui i corticosteroidi sono usati per la gestione della malattia in combinazione ad un appropriato regime antitubercolare. Se i corticosteroidi sono consigliati in pazienti con tubercolosi latente o reattiva alla tubercolina, è necessario un attento monitoraggio poiché può verificarsi una riattivazione della patologia. Durante una terapia prolungata con corticosteroidi, questi pazienti devono ricevere chemioprofilassi.
- Si deve fare attenzione ai pazienti che assumono farmaci cardioattivi come la digossina perché gli steroidi inducono alterazioni elettrolitiche/perdita di potassio (vedere paragrafo 4.8 effetti indesiderati).

Ci sono segnalazioni di aritmie cardiache e/o collasso circolatorio e/o arresto cardiaco alla rapida somministrazione di elevati dosaggi intravenosi di Metilprednisolone (più di 0,5g somministrati in un periodo inferiore a 10 minuti). E' stata segnalata bradicardia durante o dopo la somministrazione di elevate dosi di metilprednolone sodio succinato, e può essere correlata alla velocità o alla durata dell'infusione del metilprednolone

- La somministrazione prolungata di corticosteroidi può causare cataratta posteriore subcapsulare e cataratta nucleare (in particolare nei bambini) e glaucoma con possibile danno del nervo ottico. È necessario un frequente monitoraggio oftalmico.

Nei pazienti a cui vengono somministrati i glucocorticoidi possono anche risultare potenziate le infezioni fungine secondarie e le infezioni virali degli occhi.

- I dati ottenuti da studi clinici condotti per stabilire l'efficacia del Metilprednisolone nello shock settico, suggeriscono che una maggiore mortalità si verifica nel sottogruppo di pazienti che hanno preso parte allo studio con elevati livelli di creatinina nel sangue o che ha sviluppato una infezione secondaria dopo aver iniziato la terapia con Metilprednisolone.

- Deve essere evitata la somministrazione intramuscolare nell'area del deltoide a causa della possibilità di atrofia tissutale.
- Il metilprednisolone non deve essere utilizzato normalmente per trattare traumi del capo come dimostrato dai risultati di uno studio multicentrico. I risultati dello studio hanno mostrato un aumento della mortalità nelle 2 settimane successive al trauma nei pazienti a cui era stato somministrato Metilprednisolone rispetto al placebo (rischio relativo 1,18). Non è stata stabilita una relazione causale con il trattamento con metilprednisolone sodio succinato.
- Il metilprednisolone somministrato per via endovenosa ciclica pulsata (in genere alla dose iniziale  $\geq 1$  g/giorno) può provocare lesione epatica indotta da farmaco, compresi epatite acuta o aumento degli enzimi epatici. Sono stati segnalati rari casi di epatotossicità. Il tempo di insorgenza può essere di diverse settimane o maggiore. Nella maggior parte dei casi segnalati è stata osservata la risoluzione degli eventi avversi dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, è necessario un monitoraggio adeguato.

### **Effetti sul sistema immunitario**

Allergia al latte vaccino (i seguenti paragrafi si applicano solo a Metilprednisolone Hikma 40mg)

Metilprednisolone Hikma 40mg contiene lattosio prodotto da origine bovina come excipiente e può quindi contenere tracce di proteine del latte vaccino (gli allergeni del latte vaccino). Sono state riportate reazioni allergiche gravi, tra cui broncospasmo e anafilassi, nei pazienti allergici alle proteine del latte vaccino, che sono stati trattati per condizioni allergiche acute. Ai pazienti con allergia nota o sospetta al latte vaccino non deve essere somministrato Metilprednisolone Hikma 40mg (vedere paragrafo 4.3).

Devono essere tenute in considerazione reazioni allergiche alle proteine del latte vaccino nei pazienti che ricevono Metilprednisolone Hikma 40mg per il trattamento di condizioni allergiche acute in cui i sintomi peggiorano o che presentano nuovi sintomi allergici (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di Metilprednisolone Hikma 40mg deve essere interrotta e la condizione del paziente deve essere trattata di conseguenza.

### Particolari precauzioni

E' richiesta particolare attenzione nel valutare l'utilizzo dei corticosteroidi sistemicici nei pazienti con le seguenti patologie ed è necessario un regolare monitoraggio del paziente.

- Osteoporosi (donne in fase post-menopausa sono particolarmente a rischio)
- Ipertensione o insufficienza cardiaca congestizia
- Disturbi psichici possono insorgere quando si utilizzano i corticosteroidi, possono variare da euforia, insonnia, sbalzi d'umore, alterazione della personalità e grave depressione fino a manifestazioni psicotiche franche. Anche l'instabilità emotiva esistente o le tendenze psicotiche possono essere aggravate dai corticosteroidi.
- Diabete mellito (o anamnesi familiare di diabete)
- Precedente anamnesi di tubercolosi
- Glaucoma (o anamnesi familiare di glaucoma)
- Precedente miopia indotta da corticosteroidi

- Insufficienza epatica o cirrosi
- Insufficienza renale
- Epilessia
- Ulcerazione peptica attiva o latente
- Recenti anastomosi intestinale
- Con i corticosteroidi è stato segnalato il verificarsi di trombosi compresa tromboembolia venosa. Ne consegue che i corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti che hanno o che possono essere predisposti alle malattie tromboemboliche.
- Ascessi o altre infezioni piogene
- Colite ulcerativa
- Diverticolite
- La miopatia acuta è stata segnalata con l'utilizzo di alte dosi di corticosteroidi, più spesso si verifica in pazienti con patologie neuromuscolari della trasmissione (es. miastenia grave), o in pazienti sottoposti a terapia concomitante con farmaci bloccanti neuromuscolari (es. pancuronio). Questa miopatia acuta è generalizzata, può coinvolgere i muscoli oculari e respiratori e può portare a tetraparesi. Può verificarsi un aumento della creatinchinasi. Il miglioramento clinico o la guarigione, dopo l'interruzione dei corticosteroidi, può richiedere settimane o anni.
- Herpes simplex oculare, per paura della perforazione corneale
- Ipotiroidismo
- Sindrome di Cushing
- Patologie infettive esantematiche
- Il sarcoma di Kaposi è stato segnalato in pazienti in terapia con corticosteroidi. L'interruzione della terapia con corticosteroidi può portare ad una remissione clinica

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistematici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistematici e topici.

#### Popolazione pediatrica

I corticosteroidi causano ritardo nella crescita nella fanciullezza, infanzia e adolescenza, che può essere irreversibile. Il trattamento deve essere limitato al minimo dosaggio per il più breve tempo possibile. Il trattamento deve essere somministrato se possibile in dose singola a giorni alterni, in modo da minimizzare la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il ritardo della crescita.

#### Paziente anziano

Gli effetti indesiderati comuni dei corticosteroidi sistematici possono essere associati a conseguenze più gravi in età avanzata, in particolare osteoporosi, ipertensione, ipokaliemia, diabete, sensibilità alle infezioni e assottigliamento della pelle. Uno stretto controllo clinico è richiesto per evitare reazioni pericolose per la vita.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono state segnalate convulsioni con l'uso concomitante di metilprednisolone e ciclosporina. Poiché la somministrazione concomitante di questi farmaci determina una reciproca inibizione del metabolismo, è possibile che le convulsioni ed altri effetti indesiderati associati all'uso individuale di entrambi i farmaci si possano verificare più probabilmente.

Gli immunosoppressori, come il metotressato, possono avere effetto sinergico sullo stato patologico, ciò consente di ridurre la dose dei corticosteroidi.

I farmaci che inducono gli enzimi epatici, come rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbitone, fenitoina, primidone e aminoglutetimide aumentano il metabolismo dei corticosteroidi e i gli effetti terapeutici possono risultare ridotti. Può essere necessario aumentare la dose di metilprednisolone per raggiungere l'effetto desiderato.

I farmaci che inibiscono il sistema enzimatico del citocromo P450 (in particolare CYP3A4), come l'eritromicina e il ketoconazolo possono inibire il metabolismo dei corticosteroidi e così ridurre la loro clearance. Quindi, la dose del metilprednisolone deve essere aggiustata gradualmente per evitare la tossicità dello steroide.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistematici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistematici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistematici dovuti ai corticosteroidi.

Gli steroidi possono ridurre gli effetti degli anticolinesterasi nella miastenia grave. Gli effetti desiderati dei farmaci ipoglicemizzanti (inclusa l'insulina), farmaci antipertensivi e diuretici sono antagonizzati dai corticosteroidi, e gli effetti ipokalemici dell'acetazolamide, dei diuretici dell'ansa, dei diuretici tiazidici e del carbenoxolone sono potenziati.

L'efficacia degli anticoagulanti cumarini può essere aumentata dalla terapia concomitante con corticosteroidi ed è richiesto un attento monitoraggio dell' INR o del tempo di protrombina per evitare sanguinamenti spontanei.

La clearance renale dei salicilati è aumentata dai corticosteroidi e la sospensione degli steroidi può provocare intossicazione da salicilati. I salicilati e i farmaci antinfiammatori non steroidei devono essere usati con cautela in associazione con i corticosteroidi nell'ipotrombinemia.

E' stato segnalato che gli steroidi interagiscono con i farmaci bloccanti neuromuscolari come il pancuronio con parziale rilascio del blocco neuromuscolare.

Gli antipsicotici, quando utilizzati con il metilprednisolone, possono causare ricomparsa o scarso controllo dei sintomi del SNC, ciò può richiedere un aggiustamento della dose.

I farmaci simpaticomimetici, come il salbutamolo, quando utilizzati con metilprednisolone, possono aumentare l'efficacia e potenzialmente la tossicità a causa di un incremento della risposta ai farmaci simpaticolitici.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Gli studi condotti sugli animali da laboratorio hanno mostrato che i corticosteroidi, somministrati alle madri ad alte dosi, possono causare malformazioni fetali. Tuttavia, i corticosteroidi non sembrano causare malformazioni congenite quando somministrati in donne in gravidanza. Nonostante ciò gli studi sull'uomo non possono garantire la sicurezza del prodotto durante la gravidanza, metilprednisolone sodio succinato deve essere usato durante la gravidanza solo in casi critici.

Alcuni corticosteroidi attraversano facilmente la placenta. In uno studio retrospettivo è stato osservato un aumento dell'incidenza di basso peso alla nascita nei bambini nati da madri in trattamento con corticosteroidi. Anche se l'insufficienza surrenale neonatale è rara nei bambini che sono stati esposti in utero ai corticosteroidi, quelli esposti a dosi consistenti di corticosteroidi devono essere attentamente monitorati e controllati per il rischio di insufficienza surrenalica.

Non sono noti effetti dei corticosteroidi sul travaglio e sul parto.

È stata osservata la cataratta in bambini nati da madri trattate con corticosteroidi a lungo termine durante la gravidanza.

### Allattamento

I corticosteroidi sono escreti nel latte materno.

I corticosteroidi escreti nel latte materno possono ritardare la crescita e interferire con la produzione endogena dei glucocorticoidi nei lattanti.

Siccome la riproducibilità degli studi nell'uomo con i corticosteroidi è insufficiente, questo farmaco deve essere somministrato alle madri che allattano solo se il beneficio della terapia supera il potenziale rischio per il neonato.

L'utilizzo di questo farmaco in gravidanza, allattamento, o da parte di donne in età fertile richiede che siano valutati i benefici del farmaco rispetto ai potenziali rischi per la madre, per l'embrione o per il feto.

### Fertilità

Non ci sono prove che i corticosteroidi riducano la fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto del Metilprednisolone sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari non è stato valutato in maniera sistematica. Gli effetti indesiderati, come capogiro, vertigine, disturbi visivi, e astenia sono possibili dopo il trattamento con corticosteroidi. Se tali effetti indesiderati dovessero presentarsi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

In circostanze normali la terapia con Metilprednisolone deve essere seguita per un breve periodo di tempo.

Comunque, deve essere riconosciuta la possibilità di effetti indesiderati attribuibili alla terapia corticosteroidea, in particolare quando si sta seguendo una terapia ad alti dosaggi (vedere paragrafo 4.4). Tali effetti indesiderati comprendono:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato
Infezioni ed infestazioni	Frequente: Infezioni Non nota: Infezioni opportunistiche
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota: leucocitosi, tromboembolia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota: reazione anafilattica con o senza collasso circolatorio, arresto cardiaco, broncospasmo, aritmie cardiache, ipotensione o ipertensione.
Patologie endocrine	Frequente: facies cushingoide Non nota: soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, arresto della crescita durante la fanciullezza, l'infanzia e l'adolescenza, irregolarità mestruale e amenorrea, irtsutismo, aumento di peso, ridotta tolleranza ai carboidrati con maggiore richiesta della terapia antidiabetica, manifestazioni dovute al bilancio negativo di azoto e calcio, aumento dell'appetito.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Frequente: ritenzione idrica e di sodio, Non nota: alcalosi ipocalemica, acidosi metabolica, perdita di potassio, ridotta tolleranza al glucosio, bisogno di aumentare il dosaggio dell'insulina o di farmaci ipoglicemici orali in pazienti diabetici, aumento dell'appetito, lipomatosi epidurale.
Disturbi psichiatrici	Frequente: vasta gamma di reazioni psichiatriche tra cui disturbi affettivi (come irritabilità, euforia, depressione dell'umore e umore labile, dipendenza psicologica e pensieri suicidi). Non nota: reazioni psicotiche (inclusi mania, deliri, allucinazioni ed aggravamento della schizofrenia), disturbi del comportamento, irritabilità, ansia, disturbi del sonno, crisi convulsive e disfunzioni cognitive inclusa confusione e amnesia sono stati segnalati per tutti i corticosteroidi. Le reazioni sono comuni e possono verificarsi sia negli adulti

	che nei bambini. Negli adulti, la frequenza di reazioni gravi è stata stimata al 5-6 %. Gli effetti psicologici sono stati segnalati quando si interrompeva la somministrazione dei corticosteroidi. E' stata segnalata una aumentata pressione intracranica con papilledema nei bambini (pseudotumore cerebrale), generalmente dopo la sospensione del trattamento con metilprednisolone.
Disturbi del sistema nervoso	Non nota: Crisi convulsive, aumento della pressione intracranica (con edema della papilla ottica [ipertensione intracranica benigna]), amnesia, disturbi cognitivi, capogiri, mal di testa
Patologie dell'occhio	Frequente: cataratta subcapsulare Non nota: aumentata pressione endooculare, glaucoma, papilledema, esoftalmo, glaucoma, esoftalmia, assottigliamento della cornea o della sclera, assorbazione di patologia virale o fungina, corioretinopatia, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4).
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota: vertigini
Patologie cardiache	Non nota: insufficienza cardiaca congestizia in pazienti suscettibili, rottura del miocardio successivo ad un infarto del miocardio, aritmia.
Patologie vascolari	Frequente: ipertensione Non nota: ipotensione, eventi trombotici.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota: singhiozzo persistente con alte dosi di corticosteroidi
Disturbi gastrointestinali	Frequente: possibili ulcerazioni peptiche con perforazione ed emorragia, emorragia gastrica. Non nota: dispesia, distensione addominale, ulcerazione esofagea, candidiasi esofagea, esofagite, perforazione dell'intestino, pancreatite acuta. In particolare a seguito di rapida somministrazione si può avere nausea, vomito e cattivo sapore in bocca.
Patologie epatobiliari	Non nota: a seguito del trattamento con corticosteroidi è stato osservato un aumento delle alanina transaminasi (ALT, SGPT) delle aspartato transaminasi (AST, SGOT) e delle fosfatasi alcaline. Queste modifiche sono generalmente di lieve entità, non associate ad alcuna sindrome clinica e sono reversibili dopo l'interruzione. Epatite, aumento degli enzimi epatici.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Frequente: atrofia della cute, acne Non nota: eritema, angioedema, prurito, petecchie ed ecchimosi, assottigliamento della cute, lividi, strie, telangiectasia, irtsismo.

Patologie del sistema muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	Frequente: debolezza muscolare, ritardo nella crescita Non nota: miopatia steroidea, osteoporosi, fratture delle vertebre e delle ossa lunghe, artralgia, osteonecrosi vascolare, rottura dei tendini
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota: mestruazioni irregolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Frequente: guarigione incompleta Non nota: stanchezza, malessere, si può anche verificare una "sindrome da astinenza" che può comprendere febbre, mialgia, artralgia, rinite, congiuntivite, noduli cutanei dolorosi e pruriginosi e perdita di peso. Una riduzione troppo rapida del dosaggio dei corticosteroidi dopo un trattamento prolungato può portare ad insufficienza surrenalica acuta, ipotensione e morte.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### 4.9 Sovradosaggio

Segnalazioni di tossicità acuta e disturbi metabolici con glucocorticoidi sono rari ma si verificano. Non esistono sindromi cliniche da sovradosaggio acuto con Metilprednisolone Hikma.

Il sovradosaggio acuto può aggravare stati patologici pre-esistenti come ulcerazione del tratto gastrointestinale, disturbi eletrolitici, infezioni, diabete ed edema. Somministrazioni ripetute ad alti dosaggi di metilprednisolone hanno provocato necrosi epatica ed un aumento delle amilasi.

In caso di somministrazione endovenosa di alte dosi di metilprednisolone, sono stati osservati bradiaritmie, aritmie ventricolari ed arresto cardiaco.

Somministrazioni ripetute frequenti (giornaliere o più volte alla settimana) per un periodo prolungato può causare uno stato cushingoide. La possibilità di soppressione surrenale può essere evitata con la diminuzione graduale delle dosi per un periodo di tempo.

In caso di sovradosaggio non ci sono antidoti; il trattamento è sintomatico e di supporto, includono la funzione respiratoria e cardiovascolare.

In caso di tossicità cronica, i liquidi e gli elettroliti devono essere attentamente monitorati. I livelli serici non sono clinicamente rilevanti. Il metilprednisolone è dializzabile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi per uso sistemico.

ATC: H02AB04

Il metilprednisolone è un potente antinfiammatorio steroideo. Possiede una potenza antinfiammatoria maggiore di quella del prednisolone ed una inferiore tendenza ad indurre ritenzione di sodio e acqua. La sua attività antinfiammatoria è almeno cinque volte quella dell'idrocortisone.

Metilprednisolone sodio succinato ha lo stesso metabolismo ed azione antinfiammatoria del metilprednisolone. Quando somministrati per via parenterale in quantità equimolari, le due molecole dimostrano un'attività biologica equivalente. La potenza relativa del metilprednisolone sodio succinato e dell'idrocortisone sodio succinato, come dimostrato dalla conta eosinofila ridotta, dopo somministrazione endovenosa, è di quattro a uno. Questo è in accordo con la potenza relativa del metilprednisolone orale e dell'idrocortisone.

Una maggiore separazione dell'effetto dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi determina una ridotta incidenza della ritenzione idrica e della ritenzione di sodio.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del metilprednisolone è lineare, indipendente dalla via di somministrazione.

### Assorbimento

Dopo infusione endovenosa di metilprednisolone 30 mg/kg in un periodo di 20 minuti o di 1 g in un periodo di tempo dai 30 ai 60 minuti, si ha un picco medio di concentrazione di 20 µg /ml.

A seguito di una singola somministrazione endovenosa di 40 mg di metilprednisolone in bolo a sei volontari maschi adulti sono stati raggiunti i livelli di picco di 42-47 µg/100ml.

Il metilprednisolone è legato a lungo alle proteine plasmatiche, principalmente alla globulina e meno all'albumina. Solo il corticosteroide non legato ha effetti farmacologici o è metabolizzato. Il metabolismo avviene nel fegato ed, in misura minore, nel rene. I metaboliti sono escreti con le urine.

Dopo una singola somministrazione intramuscolare a 22 volontari adulti maschi di 40 mg sono stati raggiunti dopo 2 ore picchi plasmatici di metilprednisolone pari a 33,67 µg/100ml. Anche se con la somministrazione intramuscolare(IM) si ottengono livelli di picco inferiori rispetto alla somministrazione endovenosa(EV), i livelli plasmatici persistono maggiormente al punto che il grado di assorbimento di metilprednisolone è equivalente per entrambe le vie di somministrazione.

### Distribuzione

Il metilprednisolone è ampiamente distribuito in tutto il corpo ed è descritto da un modello bi compartmentale. Il suo volume apparente di distribuzione è approssimativamente di 1,4 ml/kg e la sua clearance totale è circa di 5-6 ml/min/kg.

Il metilprednisolone, come molti substrati CYP3A4, può anche essere substrato per l'ATP-binding cassette (ABC), proteina di trasporto p-glicoproteina, questo influenza la distribuzione tissutale e le interazioni con gli altri medicinali.

Il metilprednisolone attraversa velocemente la barriera emato-encefalica raggiungendo il sistema nervoso centrale con livelli di picco CSF del 5-6% dei corrispondenti livelli plasmatici. I livelli di picco CSF del metilprednisolone si raggiungono da 5 minuti a 1 ora dopo la somministrazione endovenosa di una dose di 500 mg a pazienti con lupus cerebrale.

Il metilprednisolone ed il suo sale sodio succinato attraversano la barriera placentare. Sebbene non ci siano dati relativi al passaggio di metilprednisolone nel latte materno umano, è comunque presente nel latte materno degli animali.

#### Biotrasformazione

Il metilprednisolone, l'estere sodio succinato del metilprednisolone, è rapidamente ed ampiamente idrolizzato *in vivo* dalle colinesterasi, per liberare il metilprednisolone.

Negli esseri umani il metilprednisolone viene metabolizzato nel fegato a metaboliti inattivi, i principali sono il 20 $\beta$ -idrossimetilprednisolone e il 20 $\alpha$ -idrossi-6-ametilprednisolone. Il metabolismo nel fegato avviene principalmente attraverso il CYP3A4. (per l'elenco delle interazioni con altri farmaci basata sul metabolismo mediato da CYP3A4 vedere paragrafo 4.5).

#### Eliminazione

L'emivita media di eliminazione per il metilprednisolone totale è nel range tra 1,8 e 5,2 ore.

Il legame alle proteine plasmatiche del metilprednisolone nell'uomo è di circa il 77%.

La clearance totale corporea dopo somministrazione endovenosa o intramuscolare di metilprednisolone a volontari adulti sani è di circa 15-16 l/h. La clearance renale, in adulti volontari che hanno ricevuto 40 mg di metilprednisolone, o IM o EV, è di 0,61-0,83 l/h.

La clearance del metilprednisolone è alterata dalla somministrazione concomitante di trolendromicina, eritromicina, rifampicina, anticonvulsivanti e teofillina.

Dopo la somministrazione EV di 6 $\alpha$ -metyl-prednisolone radiomarcato a sei pazienti malati di tumore, il 75% della sostanza reattiva totale è stata recuperata nelle urine dopo 96 ore ed il 9% nelle feci dopo 5 giorni. Il 20% della dose totale è stata escreta dalla bile, ma il tempo impiegato non è stato riportato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano alcun rischio inatteso per topi, ratti, conigli e cani sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica per somministrazioni tossiche ripetute per via endovenosa, intraperitoneale, sottocutanea, intramuscolare e per via orale.

Il metilprednisolone è un potente steroide, i cui effetti farmacologici sono paragonabili a quelli dei glucocorticoidi, inclusi gli effetti sul metabolismo dei carboidrati, sugli elettroliti e sul bilancio dei liquidi, sulle cellule del sangue, sul tessuto linfatico e sul metabolismo delle proteine, ciò può portare ad una riduzione o a un arresto dell'aumento di peso, a linfopenia, ad atrofia della milza, del timo, dei linfonodi, della corteccia surrenale e dei testicoli, così come anche a modifiche dei lipidi nel fegato e ingrossamento delle cellule delle isole pancreatiche. Uno studio di reversibilità di 30 giorni condotto su ratti trattati con metilprednisolone ha indicato che entro circa 1 mese dalla sospensione del farmaco la funzionalità degli organi è tornata normale. Dopo 52 settimane di trattamento con metilprednisolone suoleptanato nei ratti, molti parametri sono tornati alla

normalità dopo un periodo di 9 settimane. La tossicità osservata negli studi a dosi ripetute è quella attesa con l'esposizione continua a steroidi adrenocorticali esogeni.

#### Carcinogenicità:

Non esistono studi a lungo termine su animali per valutare il potenziale cancerogeno, in quanto il farmaco è indicato solo per il trattamento a breve termine e non sono stati rilevati segni di un effetto cancerogeno. Non ci sono evidenze che i corticosteroidi siano cancerogeni.

#### Mutagenicità

Non è stata ottenuta nessuna potenziale mutazione genetica o cromosomiale quando si è indotto il danno del DNA con il test dell'eluizione alcalina sulle cellule V-79 di criceto cinese. Il metilprednisolone non ha indotto danno cromosomico in assenza di un sistema di attivazione epatico.

#### Tossicità riproduttiva

Negli studi effettuati sugli animali per valutare gli effetti embriotossici del metilprednisolone non è stato osservato alcun effetto teratogeno nei topi o ratti trattati a dosi giornaliere per via intraperitoneale, rispettivamente con 125 mg/kg/die e 100 mg/kg/die. Nei ratti, il metilprednisolone è risultato essere teratogeno quando somministrato per via sottocutanea alla dose di 20 mg/kg/die. Il metilprednisolone aceponato è risultato teratogeno quando somministrato per via sottocutanea nei ratti una dose minore di 1,0 mg/kg/die.

I dati sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la fertilità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato diidrato

Disodio Fosfato Anidro

Idrossido di sodio

Il dosaggio da 40mg contiene anche lattosio

### 6.2 Incompatibilità

Per evitare problemi di compatibilità con altri farmaci, Metilprednisolone Hikma deve essere somministrato separatamente, solo con le soluzioni elencate nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la ricostituzione come raccomandato, utilizzare immediatamente, scartare qualsiasi residuo.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere somministrato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto di 25°C.

Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale , vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro chiaro tipo I con tappo in bromobutile e capsula in alluminio a strappo.

Confezioni da 1 e 10 flaconcini.

Può essere che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

##### a) Preparazione della soluzione iniettabile (ricostituzione):

La soluzione iniettabile di Metilprednisolone deve essere preparata sciogliendo la polvere in un volume appropriato di acqua per preparazioni iniettabili, come descritto nella tabella di seguito.

Presentazione di Metilprednisolone Hikma:	Quantità di solvente (acqua per preparazioni iniettabili – WFI)	Concentrazione della soluzione finale:
40 mg	1,2 ml	40 mg/ml
125 mg	2,1 ml	62,5 mg/ml
250 mg	4 ml	62,5 mg/ml
500 mg	8 ml	62,5 mg/ml
1000 mg	16 ml	62,5 mg/ml

##### b) Preparazione della soluzione per infusione

Per l'infusione endovenosa la soluzione preparata inizialmente può essere diluita con 5% di destrosio in acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro 0,9% in acqua per preparazioni iniettabili (soluzione salina isotonica), o 5% di destrosio in soluzione salina isotonica. Per evitare problemi di compatibilità con altri farmaci metilprednisolone deve essere somministrato separatamente, solo nelle soluzioni menzionate.

I farmaci per uso parenterale devono essere controllati visivamente per verificare l'assenza di particelle o fenomeni di scolorimento prima della somministrazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da esso devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem  
Portugal  
[portugalgeral@hikma.com](mailto:portugalgeral@hikma.com)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042331013 - "40 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO IN VETRO  
042331025 - "40 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLACONCINI IN VETRO  
042331037 - "125 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO IN VETRO  
042331049 - "125 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLACONCINI IN VETRO  
042331052 - "500 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO IN VETRO  
042331064 - "500 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLACONCINI IN VETRO  
042331076 - "1000 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO IN VETRO  
042331088 - "1000 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLACONCINI IN VETRO

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

09/12/2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**