

1. LEGEMIDLETS NAVN

Solu-Medrol 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Solu-Medrol 125 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Solu-Medrol 500 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Solu-Medrol 1 g pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Metylprednisolonnatriumsuksinat tilsvarende metylprednisolon 40 mg, 125 mg, 500 mg og 1g.

Solu-Medrol 40 mg og 1 ml oppløsningsvæske (tokammerhetteglass):
Ferdig blandet oppløsning inneholder: 40 mg/ml

Solu-Medrol 125 mg og 2 ml oppløsningsvæske (tokammerhetteglass):
Ferdig blandet oppløsning inneholder: 62,5 mg/ml

Solu-Medrol 500 mg og 7,8 ml oppløsningsvæske:
Ferdig blandet oppløsning inneholder: 59,7 mg/ml.

Solu-Medrol 1 g og 15,6 ml oppløsningsvæske:
Ferdig blandet oppløsning inneholder: 59,7 mg/ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Benzylalkohol:
Solu-Medrol 500 mg og 1 g inneholder benzylalkohol (9 mg/ml).

Solu-Medrol 500 mg pulver og 7,8 ml oppløsningsvæske til injeksjon/infusjon (oppløsningsvæske: bakteriostatisk vann til injeksjonsvæsker), inneholder 70,2 mg benzylalkohol i 7,8 ml oppløsningsvæske, tilsvarer 9 mg/ml benzylalkohol.

Solu-Medrol 1 g pulver og 15,6 ml oppløsningsvæske til injeksjon/infusjon (oppløsningsvæske: bakteriostatisk vann til injeksjonsvæsker), inneholder 140,4 mg benzylalkohol i 15,6 ml oppløsningsvæske, tilsvarer 9 mg/ml benzylalkohol.

Natrium
Solu-Medrol 500 mg pulver og 7,8 ml oppløsningsvæske til injeksjon/infusjon (oppløsningsvæske: bakteriostatisk vann til injeksjonsvæsker), inneholder 58,3 mg natrium i hvert hetteglass.

Solu-Medrol 1 g pulver og 15,6 ml oppløsningsvæske til injeksjon/infusjon (oppløsningsvæske: bakteriostatisk vann til injeksjonsvæsker), inneholder 116,8 mg natrium i hvert hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primært til behandling av akutte lidelser hvor anti-inflammatorisk og immunsuppressiv effekt tilsiktes. Allergiske og reumatiske tilstander. Også ved visse kollagenoser og visse hud-, øye-, gastrointestinale, respiratoriske, hematologiske og neoplastiske sykdommer. Enkelte former av hjerneødem og enkelte ødematøse tilstander.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kan administreres intravenøst eller intramuskulært.

Voksne: 10 - 120 mg, avhengig av lidelsens alvorlighetsgrad. Dosen kan gjentas hver 6. – 24. time, avhengig av pasientens reaksjon og tilstand.

Barn: Selv om dosen kan reduseres, bestemmes den mer av hvor alvorlig tilstanden er, enn av alder og vekt.

Doseringskravene varierer, og dosen må tilpasses individuelt basert på sykdommen som behandles, sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens respons i løpet av hele behandlingsperioden. Det må fortløpende tas en nytte/risikovurdering i hvert enkelt tilfelle.

Den lavest mulige dosen kortikosteroid bør brukes i kortest mulig periode for å kontrollere tilstanden under behandling. Passende vedlikeholdsdose fastsettes ved å redusere oppstartsdosen i små trinn med passende tidsintervaller, til man har nådd den laveste dosen som opprettholder tilstrekkelig klinisk respons.

Hvis legemidlet skal seponeres etter langvarig behandling, skal dette gjøres gradvis og ikke brått (se pkt. 4.4).

Etter den første akuttperioden bør det vurderes å bruke et oralt legemiddel.

Hjerneødem ved cerebral tumor:

	Dose (mg)	Administrering	Intervall i timer	Varighet
Pre-operativt	40	I.m.	6	2-3 dager
Post-operativt	40	I.m.	6	3-5 dager
	20	Oralt	6	1 dag
	12	Oralt	6	1 dag
	8	Oralt	8	1 dag
	4	Oralt	12	1 dag
	4	Oralt	-	1 dag

Man bør sikte mot å avslutte terapien etter totalt 10 dager.

Hjerneødem etter cerebralt traume: 40-125 mg i.v. eller i.m. hver 4.-6. time i 4- 7 dager. Bør seponeres så snart pasientens tilstand har stabilisert seg.

4.3 Kontraindikasjoner

Solu-Medrol er kontraindisert:

- hos pasienter som har systemiske soppinfeksjoner.

- hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- for intratekal administrering.
- for epidural administrering.
- Bruk av levende eller svekkede vaksiner er kontraindisert hos pasienter som får immunsupprimerende doser av kortikosteroider (se pkt. 4.4).
- Solu-Medrol 500 mg og 1 g inneholder benzylalkohol og skal ikke gis til nyfødte eller premature barn. Se pkt. 4.4.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Komplikasjoner ved glukokortikoidbehandling avhenger av dose og varighet av behandlingen, og en nytte-risikovurdering må derfor foretas i hvert enkelt tilfelle, for å avgjøre dosering, varighet av behandlingen, og hvorvidt det skal gis daglig eller intermitterende behandling. Lavest mulig dose som gir effektiv behandling skal gis. Ved en eventuell dosereduksjon skal dette gjøres gradvis.

Det har vært rapportert om alvorlige hendelser når preparatet har vært administrert intratekalt eller epiduralt (se pkt. 4.8). Nødvendige forholdsregler må tas for å unngå intravaskulær injeksjon.

Immunosuppressiv effekt / økt mottakelighet for infeksjoner

Kortikosteroider kan undertrykke binyrebarkfunksjonen og medføre fare for insuffisiens ved for rask seponering, spesielt etter langtidsbehandling. Ved stress kan dette føre til livstruende situasjoner, og seponering bør bare forekomme etter forutgående reduksjon av dosen. Pasienter som får behandling med kortikosteroider bør, dersom de utsettes for uvanlige stresssituasjoner, gis økt dosering av hurtigvirkende kortikosteroider før, under og etter disse situasjonene.

Kortikosteroider kan øke mottakeligheten for infeksjoner og maskere enkelte tegn på infeksjon, og nye infeksjoner kan oppstå under bruk. Pasienten bør observeres nøye og antibakteriell behandling innsettes hvis infeksjoner oppstår.

Pasienter som behandles med legemidler som demper immunforsvaret er mer mottakelige for infeksjoner enn friske individer. For eksempel kan vannkopper og meslinger få et mer alvorlig og av og til dødelig utfall hos ikke-immuniserte barn og voksne som bruker kortikosteroider.

Kortikosteroider skal brukes med stor forsiktighet hos pasienter med kjente eller mistenkte parasittære infeksjoner som for eksempel skyldes rundorm (*Strongyloides*). Hos slike pasienter kan kortikosteroid-indusert immunsuppresjon føre til *Strongyloides* hyperinfeksjon med stor spredning av larver, ofte fulgt av alvorlig enterokolitt og potensielt dødelig gram-negativ septikemi.

Administrasjon av levende, eller svekket levende vaksiner er kontraindisert hos pasienter som får immunsuppressive kortikosteroiddoser, på grunn av mulige nevrologiske komplikasjoner og manglende antistoffsvar.

Bruk ved aktiv tuberkulose bør begrenses til livstruende tilstander der det gis sammen med tuberkulosemidler. Hvis kortikosteroider er indisert ved samtidig latent tuberkulose eller tuberkulin-reaktivitet, må pasienten følges opp mht. residiv. Ved langtidsbehandling bør kjemoprophylakse gis.

Kaposi sarkom er observert hos pasienter som behandles med kortikosteroider. Seponering av kortikosteroider kan gi klinisk remisjon.

Bruk av kortikosteroider ved septisk sjokk har vært omstridt, og tidligere studier rapporterte om både fordelaktige og skadelige effekter. Tillegg av kortikosteroider har i den senere tid vært ansett som fordelaktig hos pasienter med septisk sjokk som viser tegn til binyrebarksvikt. Rutinemessig bruk ved septisk sjokk er imidlertid ikke anbefalt, og en systematisk gjennomgang konkluderer med at korttidsbehandling med høydose kortikosteroider ikke er egnet behandling. Meta-analyser og

gjennomgang viser imidlertid at behandling av lengre varighet (5 - 11 dager) med lavdose kortikosteroider kan gi redusert dødelighet, spesielt ved vasopressor-avhengig septisk sjokk.

Ved bruk til behandling av sjokk bør kortikosteroider gis i tillegg til annen behandling (korreksjon av væske- og elektrolytt balansen, antibiotika o.l.).

Effekter på immunforsvaret

Allergiske reaksjoner kan oppstå. Sjeldnere tilfeller av hudreaksjoner og anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner er rapportert hos pasienter som får kortikosteroidbehandling, og de nødvendige forholdsregler bør tas før administrering, spesielt hvis pasienten tidligere har vært allergisk overfor noe legemiddel.

Endokrine effekter

Farmakologiske doser av kortikosteroider gitt over lengre perioder kan resultere i undertrykking av HPA-aksen (hypotalamus-hypofyse-binyrer) (sekundær binyrebarksvikt). Grad og varighet av binyrebarksvikten varierer hos den enkelte pasient, og avhenger av dose, doseringshyppighet og tidspunkt for administrering, samt varighet av glukokortikoid-behandlingen. Binyrebarksvikten kan minimaliseres ved å gi dobbel dagsdose en gang annenhver morgen (se pkt. 4.2).

Akutt binyrebarksvekkelse med fatalt utfall kan i tillegg oppstå ved rask seponering av glukokortikoider. Legemiddelindusert sekundær binyrebarksvekkelse kan derfor minskes ved en gradvis nedtrapping av dosen. Denne typen relativ svekkelse kan vedvare i flere måneder etter seponering. Derfor bør hormonbehandling gjenopptas dersom det oppstår stressituasjoner i løpet av perioden.

Steroid "seponeringssyndrom" som tilsynelatende ikke er relatert til binyrebarksvekkelse kan også oppstå som følge av plutselig seponering av glukokortikoider. Dette syndromet gir symptomer som: anoreksi, kvalme, oppkast, letargi, hodepine, feber, leddsmerter, hudavskalling, myalgi, vekttap og/eller hypotensjon. Disse symptomene antas å være forårsaket av en plutselig endring i glukokortikoidkonsentrasjon og ikke av lave kortikosteroidnivåer.

Glukokortikoider kan utløse eller forverre Cushings syndrom, og bør unngås hos pasienter med Cushings sykdom.

Hos pasienter med hypotyreoidisme vil kortikosteroider ha en forsterket effekt.

Stoffskifte og ernæring

Metylprednisolon bør brukes med forsiktighet ved diabetes mellitus. Kortikosteroider, inkludert metylprednisolon, kan øke blodsukkernivået og forverre eksisterende diabetes. Pasienter som får langtidsbehandling med kortikosteroider kan være mer utsatt for å utvikle diabetes mellitus.

Pasienter med diabetes kan få økt behov for insulin eller blodsukkersenkende medisiner.

Psykiatriske effekter

Psykiatriske forstyrrelser kan opptre ved behandling med kortikosteroider, varierende fra eufori, søvnløshet, humørsvingninger, personlighetsforandringer og alvorlig depresjon, til åpenbare psykotiske manifestasjoner. I tillegg kan emosjonell ustabilitet eller psykotiske tendenser forverres ved bruk av kortikosteroider.

Potensielt alvorlige psykiatriske bivirkninger kan forekomme ved systemisk behandling med steroider (se pkt. 4.8). Symptomer vil typisk kunne oppstå i løpet av noen dager eller uker etter behandlingsstart. De fleste symptomene vil forsvinne ved dosereduksjon eller seponering, men spesifikk behandling kan være nødvendig.

Psykologiske effekter med ukjent frekvens er rapportert ved seponering av kortikosteroider. Pasienter og pårørende bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom psykologiske symptomer forekommer

hos pasienten, spesielt ved mistanke om depresjon eller selvmordstanker. Pasienter/omsorgspersoner bør også være oppmerksomme på eventuelle psykiatriske forstyrrelser som kan oppstå enten under eller umiddelbart etter dosereduksjon eller seponering av systemisk steroidbehandling.

Nevrologiske effekter

Kortikosteroider bør gis med forsiktighet til pasienter som lider av krampeanfall og hos pasienter med myasthenia gravis (se også informasjon om myopati under «Effekter på muskler og skjelett»).

Effekter på øye

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med okulær Herpes simplex, pga. mulig korneaperforasjon.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Langvarig bruk av kortikosteroider kan føre til bakre subkapsulær katarakt (grå stær) og nukleær katarakt (spesielt hos barn), eksoftalmus, eller økt intraokulært trykk som kan resultere i glaukom med mulig skade på synsnerven. Det kan også være økt forekomst av sekundære sopp- eller virusinfeksjoner i øyet hos pasienter som behandles med glukokortikoider.

Sentral serøs chorioretinopati har forekommet i sammenheng med kortikosteroidbehandling. Dette kan føre til netthinneavløsning.

Effekter på hjertet

Kardiovaskulære bivirkninger relatert til glukokortikoider, som dyslipidemi og hypertensjon, kan ved høye doser og langvarig bruk utsette pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer for ytterligere kardiovaskulære bivirkninger. Kortikosteroider bør derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter, og risikominimeringstiltak og eventuell herteovervåking bør iverksettes om nødvendig. Lav dose og alternerende dosering kan redusere forekomsten av komplikasjoner relatert til kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.2).

Hjertearrytmier og/eller sirkulasjonssvikt og/eller hjertestans er rapportert etter rask tilførsel av store doser (større enn 0,5 g) gitt intravenøst over en periode på mindre enn 10 minutter. Bradykardi er rapportert under og etter administrering av store doser Solu-Medrol, og kan forekomme uavhengig av infusjonshastighet og/eller – varighet.

Systemiske kortikosteroider bør brukes med forsiktighet ved hypertensjon, og kun hvis strengt nødvendig hos pasienter med hjertesvikt.

Vaskulære effekter

Det har blitt rapportert om trombose, inkludert venøs tromboembolisme, ved bruk av kortikosteroider. Kortikosteroider bør derfor brukes med varsomhet hos pasienter som har tromboemboliske sykdommer, eller kan være disponert for dette.

Gastrointestinale effekter

Høye doser av kortikosteroider kan forårsake akutt pankreatitt.

Det er ikke allmenn enighet om hvorvidt kortikosteroider i seg selv er årsak til magesår som oppstår under behandling. Glukokortikoider kan imidlertid skjule symptomer på magesår, slik at perforasjon eller blødning kan oppstå uten betydelig smerte. Glukokortikoidbehandling kan maskere peritonitt eller andre tegn eller symptomer forbundet med gastrointestinale lidelser som perforasjon, obstruksjon eller pankreatitt. Kombinasjon med NSAIDs øker risikoen for å utvikle gastrointestinale sår.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet ved uspesifikk ulcerøs kolitt, dersom det er en overhengende risiko for perforasjon, abscess eller annen pyogen infeksjon. Brukes også med forsiktighet ved divertikulitt, nyopererte tarmanastomoser, aktiv eller latent ulcus pepticum.

Effekter på lever og galleveier

Legemiddelutløst leverskade, inkludert akutt hepatitt eller økte leverenzymmer, kan være forårsaket av syklisk pulserende intravenøs administrering av metylprednisolon (vanligvis ved startdose ≥ 1 g/dag). Det har også blitt rapportert om sjeldne tilfeller av levertoksisitet. Latenstiden kan være flere uker eller mer. I flesteparten av de rapporterte tilfellene har bivirkningene gått tilbake etter at behandlingen ble avbrutt. Overvåking er derfor nødvendig.

Hos pasienter med cirrhose vil kortikosteroider ha en forsterket effekt.

Effekter på muskler og skjelett

Akutt myopati er rapportert ved bruk av høye doser kortikosteroider, og oppsto oftest hos pasienter med nevromuskulær transmisjonssykdom (for eksempel myasthenia gravis), eller hos pasienter som får samtidig behandling med antikolinergika som nevromuskulære blokkere (for eksempel pankuron) (se pkt. 4.5). En slik akutt myopati er universell, kan involvere okulær og respiratorisk muskulatur og gi kvadriparese. Forhøyet kreatinkinase kan forekomme. Etter seponering av kortikosteroider kan det ta fra noen uker til flere år før man ser en klinisk forbedring eller komplett remisjon.

Vær oppmerksom på risikoen for osteoporose som er en kjent bivirkning forbundet med langtidsbruk av store doser glukokortikoider (se pkt. 4.8).

Effekter på nyre og urinveier

Pasienter med systemisk sklerose må vise forsiktighet (dvs. blodtrykk og nyrefunksjon [s-kreatinin] bør kontrolleres regelmessig) fordi man har sett økt forekomst av akutt nyresvikt, kalt SRC (Scleroderma Renal Crisis) ved bruk av daglige doser på 15 mg eller mer av prednisolon. Hos pasienter med systemisk sklerose som har brukt metylprednisolon, er det rapportert om enkelt-tilfeller av SRC, der en årsakssammenheng med metylprednisolon ikke kunne utelukkes.

Kortikosteroider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Undersøkelser

Moderate eller høye doser av hydrokortison eller kortison kan forårsake økt blodtrykk, natrium- eller væskeretensjon, samt økt utskillelse av kalium. Ved bruk av syntetiske derivater forekommer dette sjeldnere, unntatt ved bruk av høye doser. Saltfattig kosthold og tilskudd av kalium kan være nødvendig. Kortikosteroider gir økt utskillelse av kalsium.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Systemiske kortikosteroider er ikke indisert for, og skal derfor ikke brukes til behandling av hjernetraume.

Bruk til barn

Pediatrisk populasjon

Solu-Medrol 500 mg og 1 g inneholder konserveringsmidlet benzylalkohol. Se advarsler om bruk hos barn i avsnittet "Informasjon om hjelpestoffer".

Vekst og utvikling hos spedbarn og barn skal følges nøye ved langvarig kortikosteroidbehandling. Veksthemming kan forekomme hos barn som får langtidsbehandling med daglige, oppdelte doser med glukokortikoider, og slik behandling skal kun brukes ved de mest presserende indikasjoner. Disse bivirkningene kan vanligvis unngås eller minimaliseres ved å gi dobbel dose annenhver dag.

Spedbarn og barn som er under langvarig kortikosteroidbehandling er spesielt utsatt for økt intrakranielt trykk.

Høye doser med kortikosteroider kan føre til pankreatitt hos barn.

Hypertrofisk kardiomyopati har blitt rapportert etter administrasjon av metylprednisolon til premature nyfødte. Det skal derfor gjennomføres egnet diagnostisk evaluering og overvåking av hjertets funksjon og struktur.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av acetylsalisylsyre og NSAIDs i kombinasjon med kortikosteroider.

Pasienter med feokromocytom har økt risiko for hypertensiv krise. Tilstanden feocytokrom krise kan være dødelig, og har blitt rapportert etter administrering av systemiske kortikosteroider. Ved mistanke om eller identifisert feokromocytom, skal det gjøres en vurdering av nytte/risiko før administrering av kortikosteroider.

Etter markedsføring er det rapportert om tumorlysesyndrom (TLS) hos pasienter med maligniteter, inkludert hematologiske maligniteter og solide tumorer, etter bruk av systemiske kortikosteroider alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler. Pasienter med høy risiko for TLS, slik som pasienter med tumorer som har høy proliferasjonsrate, stor tumorbyrde og høy sensitivitet overfor cytotoksiske midler, bør overvåkes nøye og passende forholdsregler bør tas.

Skal ikke administreres intratekalt eller epiduralt (se pkt. 4.3).

Påvirkning av mannlig og kvinnelig fertilitet: Se pkt. 4.6 Graviditet og amming.

Informasjon om hjelpestoffer

Benzylalkohol

Solu-Medrol 500 mg og 1 g inneholder benzylalkohol (se pkt. 2). Konserveringsmidlet benzylalkohol kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner. Intravenøs administrasjon av benzylalkohol er forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos pediatrike pasienter inkludert nyfødte ("gasping syndrom"). Selv om normale terapeutiske doser av dette legemidlet vanligvis tilfører benzylalkohol i en mengde som er vesentlig lavere enn mengdene som har blitt rapportert i forbindelse med "gasping syndrom", er det ikke kjent ved hvilken mengde benzylalkohol blir toksisk. Formuleringer som inneholder benzylalkohol skal bare brukes hos nyfødte hvis det er nødvendig, og ingen alternative legemidler er tilgjengelig. Premature barn og nyfødte med lav fødselsvekt har større risiko for å utvikle toksisitet. Formuleringer som inneholder benzylalkohol skal ikke brukes i mer enn én uke hos barn under 3 år med mindre det er nødvendig. Det er viktig å vurdere den totale mengden benzylalkohol som kommer fra alle kilder, og forsiktighet må utvises ved bruk av større volum og bare om det er nødvendig, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon, samt gravide eller ammende kvinner på grunn av risikoen for opphoping og toksisitet (metabolsk acidose).

Solu-Medrol 40 mg og 125 mg inneholder ikke benzylalkohol.

Natrium

Solu-Medrol 40 mg og 125 mg inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Solu-Medrol 500 mg og 1 g inneholder henholdsvis 58,3 mg og 116,8 mg natrium i hvert hetteglass, og dette tilsvarer 2,92 % og 5,84 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylprednisolon er et cytokrom P450 enzym (CYP)-substrat, og metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4-enzymet. Mange andre preparater er også substrater av CYP3A4, og enkelte av dem er vist å endre glukokortikoidmetabolismen ved å oppregulere eller hemme CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hemmere

Legemidler som hemmer CYP3A4-aktivitet reduserer hepatisk clearance og øker plasma-konsentrasjonen av CYP3A4-substrater som metylprednisolon. Ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere bør metylprednisolon-dosen titreres for å unngå steroidtoksisitet.

CYP3A-indusere

Legemidler som induserer CYP3A4-aktivitet øker hepatisk clearance, og gir en redusert plasma-konsentrasjon av legemidler som er CYP3A4-substrater. Samtidig administrering kan nødvendiggjøre en doseøkning av metylprednisolon for å oppnå ønsket resultat.

CYP3A4-substrater

Ved samtidig bruk av andre CYP3A4-substrater, kan hepatisk clearance av metylprednisolon påvirkes, med påfølgende behov for dosejustering. Bivirkninger som sees ved bruk av hvert enkelt legemiddel separat vil kunne ha en høyere forekomst ved samtidig administrering.

Effekter som ikke er mediert av CYP3A4

Andre interaksjoner og effekter som forekommer ved bruk av metylprednisolon er beskrevet i tabell 1 under.

Tabell 1 gir en oversikt og beskrivelse av de mest vanlige og/eller klinisk relevante legemiddel-interaksjoner eller effekter av metylprednisolon.

Tabell 1. Viktige interaksjoner/effekter av andre legemidler med metylprednisolon

Legemiddelklasse eller type - LEGEMIDDEL ELLER VIRKESTOFF	Interaksjon / effekt
Antiinfektiva - ISONIAZID	CYP3A4-hemmer. I tillegg kan metylprednisolon gi en mulig økning av acetyleringshastigheten og clearance av isoniazid.
Antibiotika, tuberkulosemidler - RIFAMPICIN	CYP3A4-induser
Antikoagulantia (orale)	Effekten av metylprednisolon på orale antikoagulantia varierer. Rapporter viser økt, så vel som redusert effekt av antikoagulantia når de gis sammen med kortikosteroider. Koagulasjonsparametere bør derfor monitoreres for å opprettholde ønsket antikoagulerende effekt.
Krampestillende midler - KARBAMAZEPIN	CYP3A4-induser (og substrat)
Krampestillende midler - FENOBARBITAL - FENYTOIN	CYP3A4-indusere
Antikolinergika - NEVROMUSKULÆRE BLOKKERE	Kortikosteroider kan påvirke effekten av antikolinergika. 1) Akutt myopati er rapportert ved samtidig bruk av høye doser kortikosteroider og antikolinergika, som nevromuskulære blokkere (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon) 2) Det er sett en antagonistisk effekt av kortikosteroider på

Legemiddelklasse eller type - LEGEMIDDEL ELLER VIRKESTOFF	Interaksjon / effekt
	nevromuskulære blokkere som pankuron og vekuron. Denne interaksjonen kan forventes med alle konkurrerende nevromuskulære blokkere.
Antikolinesteraser	Steroider kan gi redusert effekt av antikolinesteraser ved myastenia gravis.
Antidiabetika	Kortikosteroider kan øke blodsukkernivået og dosejustering av antidiabetika kan derfor være påkrevd.
Antiemetika - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-hemmere (og substrater)
Fungicider - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	CYP3A4-hemmere (og substrater)
Antivirale midler - HIV- PROTEASEHEMMERE	CYP3A4-hemmere (og substrater) 1. Proteasehemmere som indinavir og ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider. 2. Kortikosteroider kan indusere metabolisme av HIV-protease hemmere, og derved gi reduserte plasmakonsentrasjoner av disse.
Farmakokinetiske forsterkere - KOBICISTAT	CYP3A4-hemmer
Aromatasehemmere - AMINOGLUTETIMID	Aminoglutetimid-indusert binyrebarksuppresjon kan gi ytterligere endokrine forandringer som skyldes langvarig glukokortikoid behandling
Kalsiumblokkere - DILTIAZEM	CYP3A4-hemmere (og substrater)
Antikonseptiva - ETINYLØSTRADIOL/ NORETINDRON	CYP3A4-hemmere (og substrater)
- JOHANNESURT - GRAPEFRUKTJUICE	CYP3A4-induser CYP3A4-hemmer
Immunmodulerende midler - CIKLOSPORIN	CYP3A4-hemmer (og substrat) 1) Det oppstår en gjensidig hemming av metabolismen av metylprednisolon og ciklosporin ved samtidig bruk av disse legemidlene, dette kan øke plasmakonsentrasjoner av et eller begge legemidler, og dermed gi en høyere forekomst av bivirkninger enn om legemidlene blir gitt separat. 2) Kramper er sett ved samtidig bruk av metylprednisolon og ciklosporin.
Immunmodulerende midler - CYKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	CYP3A4-substrater
Makrolidantibiotika - KLARITROMYCIN - ERYTROMYCIN	CYP3A4-hemmere (og substrater)
Makrolidantibiotika - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-hemmer
NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske midler) - høydose acetylsalisylsyre	1) Det kan være en økt forekomst av gastrointestinale blødninger og sårdannelse ved bruk av kortikosteroider sammen med NSAIDs. 2) Metylprednisolon kan øke clearance av høydose

Legemiddelklasse eller type - LEGEMIDDEL ELLER VIRKESTOFF	Interaksjon / effekt
	acetylsalisylsyre, som kan føre til nedsatte serumnivåer av salisylat. Seponering av metylprednisolon kan øke risikoen for salisylat-toksisitet når clearance igjen normaliseres.
Kaliumsparende midler	Når kortikosteroider gis samtidig med kaliumsparende midler (dvs. diuretika) bør pasienten monitoreres nøye med tanke på hypokalemi. Det er også en økt risiko for hypokalemi ved samtidig bruk av amfotericin B, xantiner, eller beta2-agonister.

Uforlikeligheter

For å unngå kompatibilitets- og stabilitetsproblemer anbefales det å gi Solu-Medrol separat fra andre legemidler som administreres intravenøst.

Legemidler som er fysisk uforenlig i løsning med metylprednisolonnatriumsuksinat inkluderer (men er ikke begrenset til) allopurinolnatrium, doksapramhydroklorid, tigecyklin, diltiazemhydroklorid, kalsiumglukonat, vekuroniumbromid, rokuroniumbromid, cisatrakuriumbesylat, glykopyrrolat, propofol (se pkt. 6.2 for ytterligere informasjon).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist teratogene effekter av kortikosteroider (se pkt. 5.3). Relevans ved human bruk er ikke fullstendig avklart, men hittil er det ikke påvist økt forekomst av medfødte misdannelser etter bruk av kortikosteroider i svangerskapet. Kortikosteroider passerer placenta. Etter langtidsbehandling av gravide med kortikosteroider er det blitt påvist redusert fødsels- og placentavekt, og risiko for binyrebarksuppresjon hos det nyfødte barnet.

Solu-Medrol 500 mg og 1 g inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel. Benzylalkohol kan krysse over i placenta (se pkt. 4.4).

Metylprednisolon skal kun brukes under graviditet dersom fordelene for moren oppveier risikoen for fosteret.

Selv om binyreinsuffisiens synes å forekomme sjelden hos spedbarn eksponert for kortikosteroider in utero, må de som utsettes for store doser med kortikosteroider overvåkes nøye for tegn på binyreinsuffisiens.

Det foreligger ingen kjente effekter av kortikosteroider på fødselsveer eller forløsning.

Ved langtidsbehandling med kortikosteroider hos moren under svangerskapet er det sett katarakter hos det nyfødte barnet.

Amming

Metylprednisolon går over i morsmelk. Risiko for å påvirke barnet er til stede ved bruk av terapeutiske doser, da kortikosteroider kan hemme vekst og forstyrre den endogene glukokortikoidproduksjonen hos spedbarn som ammes. Amming frarådes når det er nødvendig at mor bruker kortikosteroider.

Solu-Medrol 500 mg og 1 g inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel (se pkt. 4.4).

Fertilitet

Kortikosteroider er vist å gi redusert fertilitet i dyrestudier (se punkt 5.3).

Kvinner: Etter behandling med kortikosteroider er det rapportert menstruasjonsforstyrrelser og amenoré, men påvirkning på fertilitet er ikke bekreftet. *Menn:* Langvarig kortikosteroidterapi kan

hemme spermatogenesisen (reduisert produksjon, samt nedsatt motilitet av sædcellene). Endring i fertilitet hos menn har derimot ikke blitt rapportert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Effekten av kortikosteroider på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ikke systematisk undersøkt.

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men svimmelhet, vertigo, synsforstyrrelser og tretthet kan oppstå etter bruk av kortikosteroider. Pasienter med slike bivirkninger bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Avhengig av dosering og behandlingstid. De bivirkninger som kan opptre ved langvarig behandling med glukokortikoider er meget sjeldne ved parenteral kortidsbehandling.

Bivirkningene er listet etter følgende kategorier: Svært vanlige: $\geq 1/10$, vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

MedDRA system organklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjon
	Ikke kjent	Opportunistisk infeksjon, f.eks. aktivering av latent tuberkulose, peritonitt ^a
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Leukocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Hypersensitivitet (legemiddelindusert), anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer	Vanlige	Cushing-lignende symptomkompleks, suppressjon av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen), binyrebarkatrofi
	Ikke kjent	Nedsatt hypofysefunksjon, 'steroid-seponeringssyndrom'
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Natriumretensjon, væskeretensjon
	Ikke kjent	Metabolsk acidose, diabetes mellitus kan forverres og latent diabetes kan manifestes, hypokalemisk alkalose, dyslipidemi, nedsatt glukosetoleranse, økt behov for insulin (eller peroralt antidiabetikum), lipomatose, økt appetitt (som kan føre til vektøkning)
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Affektive forstyrrelser (inkludert depresjon, eufori). Følgende bivirkninger var mest vanlig hos barn: humørsvingninger, unormal oppførsel, søvnløshet, irritabilitet
	Ikke kjent	Affektive forstyrrelser (inkludert økt sårbarhet, legemiddelavhengighet, selvmordstanker). Psykotiske lidelser (inkludert mani, vrangforestillinger, hallusinasjoner og schizofreni), psykiske forstyrrelser, personlighetsforandringer,

		forvirring, angst
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	Epidural lipomatose, økt intrakranielt trykk (med papilleødem), anfall, hukommelsestap, kognitive forstyrrelser, svimmelhet, hodepine
Øyesykdommer	Vanlige	Katarakt
	Ikke kjent	Chorioretinopati, glaukom, eksoftalmus
	Sjelden	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)
Sykdommer i øre og labyrint	Ikke kjent	Vertigo
Hjertesykdommer	Ikke kjent	Hjertesvikt (hos disponerte) pasienter, arytmi, hypertrofisk kardiomyopati hos premature nyfødte
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Ikke kjent	Trombotiske hendelser, hypotensjon, rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Pulmonær embolisme, hikke
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesår ^b
	Ikke kjent	Tarmperforasjon, mageblødning, pankreatitt, ulcerøs øsofagitt, øsofagitt, abdominal distensjon, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Hepatitt ^c , økte leverenzymer (f.eks. økt ALAT og ASAT)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Ekkymose, hudatrofi, akne
	Ikke kjent	Angioødem, hirsutisme, petekkier, erytem, hyperhidrose, striae, utslett, kløe, urtikaria, hypopigmentering
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelsvakhet, osteoporose, veksthemming
	Ikke kjent	Myalgi, myopati, muskelatrofi, osteonekrose, patologisk fraktur, nevropatisk atropati, artralgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Redusert sårtilheling, perifert ødem
	Ikke kjent	Utmattelse, utilpasshet, reaksjon på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Hypokalemi
	Ikke kjent	Økt intraokulært trykk, redusert karbohydrattoleranse, økt kalsium i urin, økt alkalisk fosfatase (ALP), økt blodurea, nedsatt respons på hudtester ^d
Skader og forgiftninger	Ikke kjent	Kompresjonsfraktur i ryggvirvler, seneruptur

^a Peritonitt kan være det primære tegn eller symptom på en gastrointestinal sykdom, som perforasjon, obstruksjon eller pankreatitt (se pkt. 4.4)

^b Perforert magesår og blødende magesår.

^c Hepatitt er rapportert etter IV administrering, se pkt. 4.4.

^d Ikke foretrukket MedDRA - terminologi

Følgende bivirkninger er rapportert ved kontraindiserte administrasjonsveier (intratekal/epidural bruk): Araknoiditt, funksjonell gastrointestinal lidelse/blæredysfunksjon, hodepine, meningitt,

paraparese/paraplegi, anfall og sensoriske forstyrrelser. Hyppigheten av disse bivirkningene er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke sett noe klinisk syndrom ved akutt overdosering av kortikosteroider. Det er sjelden rapportert om akutt toksisitet og/eller død etter overdosering av kortikosteroider. Frekvente gjentatte doser (daglig eller flere ganger pr uke) over en lenger periode kan resultere i en Cushingoid tilstand. Bradyarytmier er observert etter i.v. administrering av store doser metylprednisolon.

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig. Støttende og symptomatisk behandling bør gis. Metylprednisolon kan utskilles ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Syntetisk glukokortikoid (6-alfa-metylert derivat av prednisolon) med anti-inflammatorisk og immunosuppressiv effekt. *ATC-kode:* H02A B04. Metylprednisolon har større anti-inflammatorisk effekt enn prednisolon og 5 ganger hydrokortisonets glukokortikoide effekt. Samtidig er den mineralkortikoide (saltretinerende) effekten minimal. *Virkningsmekanisme:* Stimulerer sannsynligvis transkripsjonen dvs. dannelsen av mRNA kodet av DNA. Påvirker dannelsen av cellefunksjonsregulerende proteiner med resulterende katabolsk effekt i muskel, hud, lymfe, fett og bindevev, anabolsk effekt i lever.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til metylprednisolon er lineær, og uavhengig av administrasjonsvei.

Absorpsjon: Raskt med maks. plasmakonsentrasjoner ca. 2 timer etter i.m. administrering.

Distribusjon: Metylprednisolon distribueres i omfattende grad til vev, krysser blod-hjernebarrieren og utskilles i brystmelk. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca 1,4 l/kg. Plasmaproteinbinding av metylprednisolon hos menneske er ca 77 %

Biotransformasjon: I lever, til inaktive metabolitter. Hovedmetabolittene er 20-alfa-hydroksymetylprednisolon og 20-beta-hydroksymetylprednisolon. Metabolismen i lever skjer hovedsakelig via CYP3A4 (se pkt. 4.5 for interaksjoner basert på CYP3A4-mediert metabolisme).

Metylprednisolon kan også, i likhet med mange CYP3A4-substrater, være et substrat for ATP-bindende kassett (ABC) transportprotein p-glykoprotein, som påvirker vevsdistribusjon og interaksjoner med andre legemidler.

Eliminasjon: Gjennomsnittlig halveringstid for eliminasjon av total metylprednisolon er i området 1,8 til 5,2 timer. Total clearance er ca 5-6 ml/min/kg.

Metylprednisolon utskilles hovedsakelig i urinen som frie og konjugerte metabolitter og noe også gjennom fæces og galle.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering. Toksisiteten som er sett i studier med gjentatt dosering er som forventet ved fortsatt eksponering for eksogene adrenokortikale steroider.

Karsinogenese:

Det er ikke utført formelle karsinogenesestudier med metylprednisolon.

Mutagenese:

Metylprednisolon er ikke formelt evaluert for gentoksisitet. Metylprednisolonsulfonat, som strukturelt likner metylprednisolon, var ikke gentoksisk i begrensede studier utført i bakterier og pattedyrceller in vitro.

Reproduksjonstoksisitet:

Kortikosteroider er vist å gi redusert fertilitet ved administrering til rotter. Paring av ubehandlede hunnrotter med hanrotter gitt gjentatte, daglige subkutane doser med kortikosteron i 6 uker resulterte i redusert antall kopulasjonsplugger, implantasjoner og levende fostre, noe som kan ha vært sekundært til atrofisk effekt på aksessoriske organer som prostata og seminalvesikler.

Kortikosteroider er vist å være teratogene i flere arter ved dosering tilsvarende human dose. I reproduksjonsstudier på dyr er glukokortikoider som metylprednisolon vist å gi økt forekomst av misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser), embryoføtal død og intrauterin veksthemming. Så langt er det imidlertid ikke holdepunkter for at kortikosteroider er teratogene ved human bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Solu-Medrol 40 mg (tokammerhetteglass)

Sukrose

Natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

Natriumfosfat, vannfritt

Vann til injeksjonsvæsker

Solu-Medrol 125 mg (tokammerhetteglass)

Natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

Natriumfosfat, vannfritt

Vann til injeksjonsvæsker

Solu-Medrol 500 mg (I+II)

I: Hetteglass med pulver:

Natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

Natriumfosfat, vannfritt

II: Glassampulle med 7,8 ml oppløsningsvæske (bakteriostatisk vann til injeksjonsvæsker):

Benzylalkohol (E 1519)

Vann til injeksjonsvæsker

Solu-Medrol 1 g (I+II)

I: Hetteglass med pulver:

Natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

Natriumfosfat, vannfritt

II: Glassampulle med 15,6 ml oppløsningsvæske
(bakteriostatisk vann til injeksjonsvæsker)

Benzylalkohol (E 1519)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Intravenøs kompatibilitet og stabilitet av metylprednisolonnatriumsuksinatoppløsningen alene, og sammen med andre legemidler i intravenøse blandinger, avhenger av pH, konsentrasjon, tid, temperatur og metylprednisolonets oppløselighet. For å unngå kompatibilitets- og stabilitetsproblemer anbefales om mulig å gi Solu-Medrol separat fra andre legemidler, enten som IV 'push' (bolus – rask injeksjon i eksisterende kateter), gjennom dryppkammeret, eller som en IV 'piggy-back' oppløsning (en egen pose som kobles til eksisterende infusjonssett) (se pkt. 4.5 for ytterligere informasjon).

6.3 Holdbarhet

Solu-Medrol 40 mg og 125 mg: 2 år.

Solu-Medrol 500 mg og 1 g: 5 år.

Etter tilberedning:

Solu-Medrol 40 mg (med sukrose):

Solu-Medrol 40 mg oppløst i oppløsningsvæsken:

Kjemisk og fysisk stabilitet av den rekonstituerte oppløsningen er vist i 48 timer ved 2-8 °C. Bør brukes umiddelbart ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

Solu-Medrol 40 mg oppløst i oppløsningsvæsken og fortynnet med andre infusjonsvæsker:

Kjemisk og fysisk stabilitet av den rekonstituerte oppløsningen som er videre fortynnet med annen infusjonsvæske er vist i 24 timer ved 2-8 °C. Bør brukes innen 3 timer ved oppbevaring ved høyst 20-25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig oppløsning benyttes umiddelbart, med mindre tilberedning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Brukeren er ansvarlig for holdbarhet og lagringsforhold dersom preparatet ikke benyttes umiddelbart etter tilberedning.

Solu-Medrol 40 mg inneholder ikke konserveringsmiddel.

Solu-Medrol 125 mg, 500 mg og 1 g:

Ferdigblandet oppløsning er holdbar i 12 timer ved høyst 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig oppløsning benyttes umiddelbart, med mindre tilberedning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Brukeren er ansvarlig for holdbarhet og lagringsforhold dersom preparatet ikke benyttes umiddelbart etter tilberedning.

Solu-Medrol 125 mg inneholder ikke konserveringsmiddel.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før tilberedning:

Solu-Medrol 125 mg:

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Solu-Medrol 40 mg, 500 mg og 1 g:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Solu-Medrol 40 mg og 125 mg består av et tokammerhetteglass (Act-O-Vial):

Solu-Medrol 40 mg: 1 sett, 10 sett, 25 sett.

Glass type 1, med plugg og propp av butylgummi, og plasthette.

Solu-Medrol 125 mg: 1 sett.

Glass type 1, med plugg og propp av butylgummi, og plasthette.

Solu-Medrol 500 mg og 1 g består av hetteglass (pulver) og glassampulle (oppløsningsvæske):

Solu-Medrol 500 mg: 1 sett.

Solu-Medrol 1 g: 1 sett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning for tokammerhetteglass (Act-O-Vial):

1. Trykk plastheten hardt fra oversiden slik at oppløsningsvæsken renner ned i nedre kammer av hetteglasset.
2. Rist hetteglasset til innholdet er oppløst.
3. Ta bort den lille delen av plastheten som dekker gummiproppen. Desinfiser gummiproppen.
4. Stikk nålen inn vinkelrett mot midten av gummiproppen til nålepissen syns. Vend hetteglasset og trekk opp ønsket dose.

Dersom oppløsningen er uklar eller inneholder partikler etter rekonstituering, skal legemidlet kastes. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Kan gis som i.v. infusjon i glukose 50 mg/ml, natriumklorid 9 mg/ml. Er også blandbar med de fleste andre vanlig brukte infusjonsoppløsninger samt plasma og fullblod (se forøvrig pkt. 6.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

40 mg:	5796
125 mg:	06-4065
500 mg:	06-4066
1 g:	06-4067

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

40 mg: 12. august 1969

125 mg og 500 mg: 16. mai 1973
1 g: 06. september 1978
Dato for siste fornyelse: 28. januar 2011

10. OPPDATERINGSDATO

18.03.2024