

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Depo-Medrol cum Lidocain 40 mg/ml / 10 mg/ml injektioneste, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 40 mg metyyliiprednisoloniasetaattia ja 10 mg lidokaiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Depo-Medrol cum Lidocain sisältää 8,7 mg bentsyylialkoholia per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, maitomainen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anto nivelonteloon tai pehmytkudokseen (mukaan lukien anto niveltä ympäröivään kudokseen ja limapussin sisään) (ks. kohta 4.4).

Depo-Medrol cum Lidocain on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti lyhytaikaiseen liitännäishoitoon (auttamaan potilaan akuutin sairauden tai sairauden pahenemisvaiheen yli), kun kortikoidin lisäksi tarvitaan myös puudutetta: paikallisen anti-inflammatorisen ja puuduttavan vaikutuksen aikaansaamiseksi nivelreumassa, bursiitissa, tendiniitissä ja epikondyliitissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimonsisäisenä injektiona eikä infuusiona.

Mahdollisten fysikaalisten yhteensopimattomuuksien vuoksi steriiliä Depo-Medrol cum Lidocain -injektionestettä (metyyliiprednisoloniasetaatti) ei saa laimentaa eikä sekoittaa muihin liuoksiin. Parenteraaliset valmisteet tulisi tarkistaa hiukkas- ja värimuutosten varalta silmämääräisesti ennen käyttöä, jos liuos ja sisäpakkaus sen vain mahdollistavat. Ravistettava hyvin ennen käyttöä.

Käyttö paikallisen vaikutuksen aikaansaamiseksi: Depo-Medrol-hoito ei poista tavanomaisten hoitotoimenpiteiden tarvetta. Vaikka Depo-Medrol lievittää oireita, se ei missään tapauksessa paranna tulehduksen syytä eikä vaikuta siihen.

Niveleen

Nivelreuma. Niveleen annettava metyyliprednisoloniannos riippuu nivelen koosta ja tilan vaikeusasteesta (4–80 mg = 0,1–2 ml). Kroonisissa tapauksissa injektio voidaan toistaa yhden, viiden tai useamman viikon välein ensimmäisen injektion vaikutuksen mukaan.

Seuraavan taulukon metyyliprednisoloniannokset ovat ohjeellisia:

Nivelen koko	Esimerkki	Metyyliprednisolonin annosväli
Suuret nivelet	Polvet, nilkat, hartiat	20–80 mg (0,5–2 ml)
Keskisuuret nivelet	Kyynärpäät, ranteet	10–40 mg (0,25–1 ml)
Pikkunivelet	Metakarpofalangeaali-, interfalangeaali-, sternoklavikulaari-, akromioklavikulaari- nivelet	4–10 mg (0,1–0,25 ml)

Injektion anto: Ennen nivelinjektiota tulisi perehtyä hoidettavan nivelen anatomiaan. Täydellisen anti-inflammatorisen vaikutuksen saavuttamiseksi on tärkeää, että injektio annetaan nivelonteloon. Käytä samanlaista aseptista tekniikkaa kuin selkäydinpunktiossa. Työnnä 20–24 gaugen steriili neula (kuivassa ruiskussa) nopealla liikkeellä nivelonteloon. Varmista, että neula on saavuttanut nivelen aspiroimalla muutama nivelvoidetippa. Pistokohta kussakin nivelessä määräytyy sen mukaan, missä nivelontelo on lähimpänä ihonpintaa ja missä ei juurikaan ole suuria suonivaivoja tai hermoja. Kun neula on paikoillaan, irrota aspiraatoruisku ja kiinnitä sen tilalle ruisku, joka sisältää halutun määrän Depo-Medrol cum Lidocainia. Varmista, että neula on edelleen nivelontelossa aspiroimalla nivelvoidetta hieman uudestaan. Injektion jälkeen voi injektioesteen sekoittumista nivelvoiteeseen edistää liikuttelemalla niveltä varovasti pari kertaa. Peitä pistokohta pienellä steriilitaitoksella.

Injektion voi antaa polvi-, nilkka-, ranne-, kyynärpää-, olkapää-, sormi-, varvas- ja lonkkaniveleihin. Koska lonkkanivelen saavuttaminen on joskus vaikeaa, on noudatettava varovaisuutta, ettei injektioneula osu lonkan alueen suuriin verisuoniin.

Nivelinjektioon eivät sovellu anatomisesti saavuttamattomissa olevat nivelet, kuten selkärangan nivelet ja sakroiliaalinivelet, joissa ei ole nivelonteloa. Yleisin syy hoidon epäonnistumiseen on se, ettei nivelonteloa saavuteta. Hoito voi kuitenkin epäonnistua, vaikka injektio annetaan asianmukaisesti nivelrakoön, mikä on varmistettu aspiroimalla nestettä. Tällöin uusintainjektiot ovat yleensä hyödyttömiä.

Paikallinen hoito ei muuta perustaudin kulkua. Siksi potilasta tulisi aina mahdollisuuksien mukaan hoitaa monipuolisesti, esimerkiksi fysioterapian ja ortopedisen korjausleikkauksen avulla.

Niveleen annetun kortikosteroidihoidon jälkeen tulisi välttää oireenmukaisesti hoidettujen nivelten yllirasittamista. Muuten nivelen tila voi huonontua, ja steroidihoidosta on ollut enemmän haittaa kuin hyötyä.

Epästabiileja niveliä ei saa hoitaa injektioilla. Toistuvat niveleen annettavat injektiot saattavat joissakin tapauksissa aiheuttaa nivelen epästabiiliutta. Röntgenseurantaa suositellaan valikoiduissa tapauksissa tilan pahenemisen varalta.

Bursiitti, ganglioniitti, tendiniitti, epikondyliitti. Tendiniitin ja tenosynoviitin kaltaisten tilojen hoidossa on oltava erityisen huolellinen ihon aseptiikassa, injektioneste on injisoitava mieluummin jännekalvoon kuin itse jänteeseen, ja tarvittaessa on annettava paikallispuudutus. Jänne- ja limapussivammojen hoitoon tarvittava annos on hoidettavan tilan mukaan 4–30 mg (0,1–0,75 ml). Uusiutuivissa kroonisissa tiloissa voidaan tarvita uusintainjektioita.

4.3 Vasta-aiheet

Depo-Medrol cum Lidocain on vasta-aiheista

- potilaille, joilla on systeeminen sieni-infektio
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä metyyliiprednisolonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä lidokaiinille tai muille amidityyppisille puudutteille
- intratekaalisesti annosteltuna
- epiduraalisesti annosteltuna
- suoneen (esim. laskimonsisäisesti annosteltuna)
- lihakseen annettuna.

Potilaille, jotka saavat kortikosteroideja immunosuppressiivisina annoksina, ei saa antaa eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressiiviset vaikutukset/infektioalttius

Kortikosteroidit voivat lisätä alttiutta saada infektio, peittää tulehduksen oireita ja uusia infektioita voi ilmetä niiden käytön aikana. Kortikosteroidit saattavat heikentää potilaan vastustuskykyä ja vaikeuttaa infektioiden paikantamista. Minkä tahansa taudinaiheuttajan (viruksen, bakteerin, sienen, alkueläimen tai madon) aiheuttaman infektion esiintyminen missä tahansa elimistössä voi olla yhteydessä kortikosteroidien käyttöön joko yksinään tai yhdistettynä muihin immunosuppressiivisiin aineisiin, jotka vaikuttavat sellulaariseen tai humoraaliseen immunitettiin tai neutrofiilien toimintaan. Tällaiset infektiot voivat olla lieviä, mutta saattavat olla myös vakavia, jopa kuolemaanjohtavia. Suurten kortikosteroidiannosten käyttö lisää tulehduksellisten komplikaatioiden esiintymistiheyttä. Akuuteissa infektioiden Depo-Medrol cum Lidocainia ei saa antaa nivelonteloon, limapussiin tai jänteeseen paikallisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

Immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä käyttävät potilaat ovat alttiimpia infektioille kuin terveet henkilöt. Esimerkiksi vesirokko tai tuhkarokko voivat olla vakavia tai jopa kuolemaan johtavia sairauksia kortikosteroideja käyttäville lapsille tai aikuisille, joita ei ole suojattu näitä tauteja vastaan.

Potilaalle, joka saa kortikosteroideja immunosuppressiivisina annoksina, ei saa antaa eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Tällaiselle potilaalle voi antaa tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, mutta hänen vasteensa tämänkaltaisille rokotteille saattaa olla heikentynyt. Tarvittavan immunisaation voi antaa potilaille, jotka saavat kortikosteroideja ei-immunosuppressiivisina annoksina.

Kortikosteroideja tulee käyttää aktiivisessa tuberkuloosissa vain niille potilaille, jotka sairastavat fulminanttia tai disseminoitunutta tuberkuloosia ja jotka saavat kortikosteroidia samanaikaisesti sopivan tuberkuloosilääkityksen kanssa. Jos kortikosteroideja on annettava potilaalle, jolla on latentti tuberkuloosi tai tuberkuliinireaktiivisuutta, häntä on seurattava huolellisesti, koska sairaus saattaa aktivoitua. Pitkäaikaisessa kortikosteroidihoidossa tällaiselle potilaalle tulisi antaa profylaktista kemoterapiaa.

Kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla on raportoitu Kaposin sarkoomaa. Kortikosteroidihoidon lopettaminen saattaa johtaa kliiniseen remissioon.

Kortikosteroidien merkitys septisessä sokissa on ollut kiistanalainen, ja ensimmäisissä tutkimuksissa onkin raportoitu sekä suotuisia että haitallisia vaikutuksia. Myöhemmin on ehdotettu, että kortikosteroidilisä olisi hyödyllinen todetussa septisessä sokissa, johon liittyy lisämunuaisten vajaatoiminta. Niiden rutiinikäyttöä septisessä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus ei tukenut suurilla kortikosteroidiannoksilla annettua lyhytaikaista hoitoa. Meta-analyysit ja katsaus kuitenkin esittävät, että pidemmät hoitokuurit (5–11 vuorokautta) matalilla kortikosteroidiannoksilla voivat vähentää etenkin vasopressoriin riippuvaisesta septisestä sokista kärsivien potilaiden kuolleisuutta.

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Allergisia reaktioita saattaa esiintyä. Koska joillakin kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla on joskus harvoin ilmennyt ihoreaktioita ja anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, ennen kortikosteroidin antoa on huolehdittava asianmukaisista varotoimenpiteistä etenkin sellaisille potilaille, joilla on todettu jokin lääkeaineallergia.

Vaikutukset umpieritykseen

Jos potilas altistuu poikkeuksellisen suurelle stressille kortikosteroidihoidon aikana, hänelle voidaan antaa tavallista suurempi annos nopeavaikutteista kortikosteroidia ennen stressaavaa tilannetta, sen aikana ja sen jälkeen.

Kortikosteroidien farmakologisten annosten pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin supressiota (sekundaarista lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan aste ja kesto vaihtelevat potilaskohtaisesti ja niihin vaikuttavat annos, annostelutiheys, antoajankohta ja glukokortikoidihoidon pituus.

Steroidien ”vieroitusoireyhtymä”, joka ei ilmeisesti liity lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan, voi ilmetä keskeytettäessä glukokortikoidien käyttöä äkillisesti. Tämän oireyhtymän oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, hilseily, lihaskipu, painonlasku ja/tai hypotensio. Näiden vaikutusten on ajateltu johtuvan enemminkin äkillisistä muutoksista glukokortikoidien pitoisuudessa kuin matalista veren kortikosteroiditasoista.

Koska glukokortikoidit voivat aiheuttaa tai pahentaa Cushingin oireyhtymää, niiden käyttöä on vältettävä Cushingin tautia sairastavilla potilailla.

Kortikosteroidien vaikutus on tavallista voimakkaampi hypotyreoosia sairastavilla potilailla.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Kortikosteroidit, mukaan lukien metyyliprednisoloni, voivat kohottaa glukoosipitoisuutta veressä, pahentaa diabetesta ja altistaa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavat potilaat diabetekselle.

Psyykkiset häiriöt

Kortikosteroidien käytön yhteydessä saattaa esiintyä psyykkisiä häiriöitä, kuten euforiaa, unettomuutta, mielialan vaihteluita, persoonallisuuden muutoksia, syvää masennusta tai selviä psykoottisia oireita. Tila saattaa kortikosteroidilääkityksen aikana pahentua potilailla, jotka ovat tunne-elämältään tasapainottomia tai joilla on psykoositaipumus.

Systeemisiä steroideja käytettäessä voi ilmetä mahdollisesti vakavia psyykkisiä haittavaikutuksia. Oireet alkavat tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Suurin osa reaktioista paranee joko annosta pienentämällä tai lopettamalla hoito, vaikkakin spesifistä hoitoa voidaan tarvita. Psyykkisiä vaikutuksia on raportoitu lopetettaessa kortikosteroidien käyttö. Niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa. Potilaita ja/tai heidän hoitajiaan on kannustettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos potilaalle kehittyy psyykkisiä oireita, erityisesti epäiltäessä masentuneisuutta tai itsemurha-ajatuksia. Potilaiden ja/tai heidän hoitajiensa on oltava tietoisia mahdollisista psyykkisistä vaikutuksista, joita voi ilmetä systeemisten steroidien annosta vähennettäessä tai heti näiden käytön lopettamisen jälkeen.

Vaikutukset hermostoon

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on ollut kourituskohtauksia.

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on myasthenia gravis (katso myös myopatiaa koskevat tiedot ”Luusto ja lihasvaikutukset” -kohdassa).

Kortikosteroideja saavilla potilailla on raportoitu epiduraalista lipomatoosia, yleensä suuriannoksisen pitkäaikaiskäytön yhteydessä.

Vaikutukset silmiin

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen. Sentraalinen seroosi korioretinopatia voi johtaa verkkokalvon irtaumaan.

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin ja tumakaihin (erityisesti lapsilla), silmän ulospullistumisen tai silmänpaineen kohoamisen, joka voi johtaa glaukoomaan ja siitä mahdollisesti johtuvaan näköhermon vaurioon. Silmän sekundaariset sieni- ja virusinfektiot voivat lisääntyä glukokortikoideja saavilla potilailla.

Varovaisuutta on noudatettava, kun kortikosteroideja käytetään silmän *herpes simplex* -infektion yhteydessä, koska sarveiskalvo voi perforoitua.

Vaikutukset sydämeen

Käytettäessä suuria glukokortikoidiannoksia ja pitkiä hoitajaksoja glukokortikoidien aiheuttamat kardiovaskulaariset haittavaikutukset, kuten dyslipidemia ja korkea verenpaine, saattavat altistaa ne potilaat, joilla on todettu sydän- ja verisuonitapahtumiin liittyviä riskitekijöitä, myös muille kardiovaskulaarisille vaikutuksille. Siksi kortikosteroideja on käytettävä harkitusti näille potilaille ja tällöin on kiinnitettävä huomiota erityisesti riskitekijöihin ja tarvittaessa valvottava sydämen toimintaa.

Systeemisiä kortikosteroideja pitäisi käyttää varoen ja vain välttämättömissä tapauksissa, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Vaikutukset verisuonistoon

Kortikosteroidien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen trombooseja, mukaan lukien laskimotromboembolioita. Tämän vuoksi kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai joilla on alttius saada tromboembolinen sairaus.

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on korkea verenpaine.

Vaikutukset ruoansulatuskanavaan

Suuret kortikosteroidiannokset saattavat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

Yhtenevää käsitystä siitä, aiheuttavatko juuri kortikosteroidit peptisiä haavoja hoidon aikana, ei ole. Glukokortikoidihoito saattaa kuitenkin peittää peptisen haavan oireet, jolloin perforaatio tai verenvuoto voivat ilmetä ilman huomattavaa kipua. Glukokortikoidihoito saattaa peittää peritoniitin tai muita ruoansulatuskanavanhäiriöihin, kuten maha-suolikanavan puhkeamaan, tukokseen tai haimatulehdukseen, liittyviä oireita ja merkkejä. Yhdistelmähoidossa ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa maha-suolikanavan haavojen kehittymisriski on suurentunut.

Kortikosteroideja pitäisi käyttää varoen, jos on olemassa uhkaavan perforaation, paiseen tai muun pyogeenisen infektion vaara potilaalla, jolla on epäspesifinen haavainen paksusuolitulehdus. Varovaisuutta pitää noudattaa myös, jos potilaalla on divertikuliitti, tuore suolianastomoosi tai aktiivinen tai latentti peptinen haava, kun steroideja käytetään yksinään tai täydentävänä hoitona.

Vaikutukset maksaan ja sappeen

Maksaan ja sappeen liittyviä häiriöitä on raportoitu; ne saattavat korjautua hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi potilaan asianmukainen seuranta on tarpeen.

Luusto- ja lihasvaikutukset

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuuttia myopatiaa. Sitä esiintyy useimmiten potilailla, joilla on häiriöitä neuromuskulaarisessa transmissiossa (esim. *myasthenia gravis*), ja potilailla, jotka saavat samaan aikaan antikolinergihoitoa, kuten neuromuskulaarisia salpaajia (esim. pankuronia). Tämä akuutti myopatia on tyypiltään yleistynyt, se voi kohdistua silmä- tai hengitysilihaksiin ja johtaa jopa nelirajahalvaukseen. Kreatiinikinaasiarvot voivat suurentua. Kliininen paraneminen tai toipuminen voi kestää viikoista vuosiin.

Pitkäaikaisen suuriannoksisen glukokortikoidihoidon yleinen, mutta harvoin tunnistettu, haittavaikutus on luukato.

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on systeeminen skleroosi, sillä kortikosteroidien, myös metyyliiprednisolonin, käytön yhteydessä on havaittu skleroderman munuaiskriisin yleistymistä.

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Tutkimukset

Keskisuuret ja suuret hydrokortisoni- ja kortisoniannokset saattavat nostaa verenpainetta, lisätä suolan ja veden retentiota ja kaliumin eritystä. Nämä vaikutukset ovat harvinaisia synteettisillä johdoksilla ja ilmenevät vain suurilla annoksilla. Suolan käyttöä on ehkä rajoitettava ja kaliumia lisäävä ruokavalioon. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin eritystä.

Vammat ja myrkytykset

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon. Monikeskustutkimuksen tulosten mukaan kuolleisuus lisääntyi vammaa seuranneiden kahden viikon ja 6 kuukauden kuluttua metyyliiprednisoloninatriumsukkinaattia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyliiprednisoloninatriumsukkinaattihoitoon ei ole osoitettu.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla bentsyylialkoholiin (säilytysaine) on yhdistetty vakavia haittatapahtumia, mukaan lukien gasping-oireyhtymä ja kuolema. Vaikka tämän valmisteen tavalliset terapeuttiset annokset sisältävät huomattavasti vähemmän bentsyylialkoholia kuin ne annokset, joiden yhteydessä on raportoitu gasping-oireyhtymää, ei pienintä mahdollisesti toksista bentsyylialkoholiannosta tunneta. Bentsyylialkoholitoksisuuden riski riippuu annoksesta ja maksan ja munuaisten kyvystä tehdä bentsyylialkoholi myrkyttömäksi. Keskoset ja alipainoiset vastasyntyneet saattavat olla herkempiä bentsyylialkoholin toksisuudelle (ks. kohta Tietoa apuaineista).

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavien imeväisten ja lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin. Pitkäaikainen, päivittäinen, annoksiin jaettu glukokortikoidihoito saattaa jarruttaa lapsen kasvua. Siksi tällainen hoito tulisi rajoittaa vain vakavampiin tapauksiin.

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavilla imeväisillä ja lapsilla on erityinen kohonneen kallonsisäisen paineen riski.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa haimatulehdusta lapsille.

Muuta tietoa

Glukokortikoidihoidon komplikaatiot riippuvat annoksen suuruudesta ja hoidon kestosta. Haitat ja hyödyt on arvioitava käytettävän annoksen ja hoidon keston suhteen tapauskohtaisesti ja harkittava, annetaanko potilaalle päivittäistä vai jaksottaista hoitoa.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

Asetyyilisalisyylihappoa (Aspirin) ja ei-steroidaalisia anti-inflammatorisia lääkkeitä (NSAID) pitää käyttää varoen yhdessä kortikosteroidien kanssa.

Feokromosytoomaan liittyviä kriisejä, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Potilaille, joilla on epäilty tai todettu feokromosytooma, ei pidä antaa kortikosteroideja muutoin kuin huolellisen hyöty/haitta-arvioinnin jälkeen.

Seuraavat lisävarotoimet liittyvät parenteraalisiin kortikosteroideihin:

Kortikosteroidi-injektio nivelonteloon saattaa aiheuttaa sekä systeemisiä että paikallisia vaikutuksia.

Tiloissa, joissa tarvitaan pitkäaikaista systeemistä hoitoa parenteraalisella kortikosteroidivalmisteella, tulee käyttää Depo-Medrolia.

Nivelneste on ehdottomasti tutkittava septisen prosessin poissulkemiseksi. Selvä kivun lisääntyminen ja paikallinen turvotus, nivelen liikkuvuuden rajoittuminen, kuume ja huonovointisuus viittaavat septiseen artriittiin. Jos potilaalla todetaan sepsis, on aloitettava asianmukainen mikrobilääkitys.

Tulehtuneeseen niveleeseen ei pidä injisoida steroideja. Kortikosteroideja ei pidä injisoida epästabiliin niveleihin.

Aseptinen tekniikka on välttämätön infektioiden ja kontaminaation välttämiseksi.

Valmisteen sisältämä bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa toksisia vaikutuksia, jos valmistetta annetaan paikallisesti hermokudokseen.

Seuraavat lisävarotoimet liittyvät Depo-Medrol cum Lidocain suspensioon:

Kortikosteroidikiteet tukahduttavat ihon tulehdusreaktioita, mutta ne voivat aiheuttaa myös solujen hajoamista ja fysikaalis-kemiallisia muutoksia sidekudoksen perusaineissa. Siitä seuraa joskus ihon ja/tai ihonalaiskudoksen muutoksia, jotka saattavat aiheuttaa pistokohtaan painaumuksia. Muutoksen voimakkuus riippuu injisoidun kortikosteroidin määrästä. Kudokset uusiutuvat yleensä täydellisesti muutamassa kuukaudessa tai kaikkien kortikosteroidikiteiden imeytyttyä.

Ihon tai ihonalaiskudoksen atrofian ehkäisemiseksi ei suositusannosta pitäisi ylittää. Annos pitäisi jakaa leesioalueelle useina pieninä injektioina, jos se vain on mahdollista.

Injektiota deltoideuslihakseen tulisi välttää, koska se aiheuttaa suuren ihonalaiskudoksen atrofiariskin.

Depo-Medrol cum Lidocainin antotavat on kuvailtu kohdassa 4.2; sitä ei saa antaa muulla tavalla. On tärkeää noudattaa asianmukaista tekniikkaa ja varmistua siitä, että lääke päätyy kohteeseensa.

Vakavia haittoja on raportoitu käytettäessä intratekaalista/epiduraalista antotapaa (ks. kohta 4.8). On varmistuttava siitä, ettei injektio osu suoneen eikä lihakseen (ks. kohta 4.9 Yliannostus).

Depo-Medrol cum Lidocainin toistuva annostelu samasta injektiopullosta vaatii erityistä huolellisuutta kontaminaation välttämiseksi. Vaikka injektiopullo on steriili, sen moniannoskäyttö voi aiheuttaa kontaminaation, ellei tiukkaa aseptiikkaa noudateta. Depo-Medrol cum Lidocainin sisältämä säilytysaine estää useimpien taudinaiheuttajien kasvun, mutta jotkut (esimerkiksi *Serratia marcescens*) saattavat säilyä elinkykyisinä. Moniannoskäyttöön tarkoitettujen injektiopullon tulppa tulisi puhdistaa povidonijodiliuoksella tai vastaavalla ennen sisällön aspiroimista.

Erityinen huolellisuus, esimerkiksi steriilien kertakäyttöruiskujen ja -neulojen käyttö, on välttämätöntä.

Erityiset varotoimet käytettäessä lidokaiinia paikallispuudutukseen

Paikallispuudutteita, kuten lidokaiinia ja metyyliprednisolonia sisältävän injektio-olioksen lidokaiinia, annettaessa elvytysvälineiden pitää olla saatavilla. Tiettyihin paikallispuudutustoimenpiteisiin voi liittyä vakavia haittavaikutuksia käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta. Ne johtuvat tavallisesti tahattoman suoneen injisoinnin, yliannoksen tai erittäin suonittuneilla alueilla nopean imeytymisen aiheuttamasta pitoisuuden suurenemisesta plasmassa tai ne voivat johtua yliherkkyydestä, idiosynkrsiasta tai joidenkin potilaiden vähentyneestä sietokyvystä. Systeminen toksisuus kohdistuu pääasiassa keskushermostoon ja/tai kardiovaskulaarijärjestelmään (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Lidokaiinin käytössä pitää muiden paikallispuudutteiden tavoin olla varovainen, jos potilaalla on epilepsia, myasthenia gravis, sydämen johtumishäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, hypovolemia tai bradykardia. Pediatriset ja iäkkäät sekä heikkokuntoiset potilaat tarvitsevat pienemmän annoksen ikänsä ja fyysisen tilansa mukaan.

Tietoa apuaineista

Bentsyylialkoholi

Depo-Medrol cum Lidocain sisältää bentsyylialkoholia (ks. kohta 2). Säilytysaine bentsyylialkoholi voi aiheuttaa yliherkkyysoireita. Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt pediatriassa potilailla, vastasyntyneet mukaan lukien, vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Tämän valmisteen tavanomaisesti käytettävistä annoksista saatava bentsyylialkoholimäärä on huomattavasti pienempi kuin "gasping-oireyhtymän" yhteydessä raportoidut annokset, mutta bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta. Bentsyylialkoholia sisältäviä lääkemuotoja saa käyttää vastasyntyneille vain, jos se on välttämätöntä eikä muuta mahdollista vaihtoehtoa ole. Keskosena ja pienipainoisena syntyneillä vastasyntyneillä toksisuuden kehittyminen voi olla todennäköisempää. Bentsyylialkoholia sisältäviä lääkemuotoja ei pidä käyttää yli 1 viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei se ole välttämätöntä.

On huomioitava kaikista lähteistä saatava bentsyylialkoholin kokonaismäärä, ja suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa tai jotka ovat raskaana tai imettävät, sillä heillä on bentsyylialkoholin kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Natrium

Depo-Medrol cum Lidocain sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyyliprednisoloni

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymien (CYP) substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien avulla. CYP3A4 on aikuisen ihmisen maksassa runsaimmin esiintyvän CYP-alaperheen tärkein entsyymi. Se katalysoi steroidien 6-beetahydroksylaatiota, joka on sekä endogeenisten että synteettisten kortikosteroidien välttämätön ensimmäinen metaboliavaihe. Myös monet muut aineet ovat CYP3A4:n substraatteja ja näistä osan (myös toisten lääkeaineiden) on osoitettu muuttavan glukokortikoidien metaboliaa indusoimalla tai estämällä CYP3A4-entsyymiä (Taulukko 2).

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4:n aktiivisuutta estävät lääkeaineet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa ja nostavat CYP3A4:n substraatteina toimivien lääkeaineiden, kuten metyyliprednisolonin, pitoisuutta veressä. Käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4:n estäjää metyyliprednisolonin annosta voidaan joutua titraamaan steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi (Taulukko 2).

CYP3A4:n indusioijat: CYP3A4:n aktiivisuutta indusoivat lääkeaineet yleensä lisäävät maksapuhdistumaa, jolloin CYP3A4:n substraatteina toimivien lääkeaineiden pitoisuus veressä laskee. CYP3A4:n indusioijien samanaikainen käyttö voi vaatia metyyliprednisolonin annostuksen lisäämistä toivotun hoitovasteen saavuttamiseksi (Taulukko 2).

CYP3A4:n substraatit: Käytettäessä myös toista CYP3A4:n substraattia tämä voi vaikuttaa metyyliprednisolonin maksapuhdistumaan, jolloin annostusta on muutettava tämän mukaisesti. On mahdollista, että jommankumman lääkeaineen käyttöön yksinään liittyvien haittatapahtumien todennäköisyys voi lisääntyä yhteiskäytön aikana (Taulukko 2).

Muut kuin CYP3A4-välitteiset vaikutukset: Metyyliprednisolonin käyttöön liittyvät muut yhteisvaikutukset ja vaikutukset on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa 2.

Taulukko 2. Metyyilprednisolonin ja muiden lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät tärkeät yhteisvaikutukset/vaikutukset

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
Bakteerilääke - isoniatsidi	CYP3A4:n estäjä. Lisäksi metyyilprednisolonilla on potentiaalinen kiihdyttävä vaikutus isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.
Antibiootti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusoija
Antikoagulantit (oraaliset)	Metyyilprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on raportoitu sekä lisääntyneitä että vähentyneitä antikoagulanttivaikutuksia. Siksi verenhiyytymisarvoja on tarkkailtava, jotta toivottu antikoagulanttivaikutus saataisiin säilytettyä.
Kouristuksia estävät lääkkeet - karbamatsepiini	CYP3A4:n indusoija (ja substraatti)
Kouristuksia estävät lääkkeet - fenobarbitaali - fenytoiini	CYP3A4:n indusoijat
Antikolinergit - hermo-lihasjohtumista lamaavat aineet	Kortikosteroidit voivat muuttaa antikolinergien vaikutusta. 1) Akuuttia myopatiaa on raportoitu, kun samanaikaisesti on käytetty suuria annoksia kortikosteroideja ja antikolinergeja, kuten hermo-lihasjohtumisen lamaavia lääkeaineita (ks. lisätietoja kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset, alaotsikon Luusto ja lihakset alta). 2) Kortikosteroideja käyttävillä potilailla on raportoitu pankuronin ja vekuronin hermo-lihasliitosjohtumisen eston antagonismia. Tämä yhteisvaikutus on odotettavissa, kun käytetään mitä tahansa kilpailevasti hermo-lihasjohtumista lamaavaa ainetta.
Antikoliinesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliinesteraasien vaikutusta myasthenia gravis -tapauksissa.
Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit voivat nostaa veren sokeripitoisuutta, diabeteslääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Pahoinvointilääkkeet - aprepitantti - fosaprepitantti	CYP3A4:n estäjät ja substraatit
Sienilääkkeet - itrakonatsoli - ketokonatsoli	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Viruslääkkeet - HIV-proteaasineestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteaasineestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat indusoida HIV-proteaasineestäjien metaboliaa, mikä voi johtaa plasman pitoisuuksien pieneneeseen.
Farmakokinetiikan tehostajat	CYP3A4:n estäjät

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
- kobisistaatti	
Aromataasientsyymin estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidi-indusoitu adrenaalin esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Kalsiuminestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyliestradioli/ noretisteroni	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
GREIPPIMEHU	CYP3A4:n estäjä
Immuunivastetta vähentävät lääkeaineet - siklosporiini	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti) 1) Kun siklosporiinia ja metyyliprednisolonia käytetään samanaikaisesti näiden keskinäinen metabolia estyy, jolloin jommankumman tai molempien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta. Siksi haittavaikutukset, joita näillä lääkeaineilla esiintyy yksinään, voivat tulla herkemmin esiin yhteiskäytössä. 2) Metyyliprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.
Immuunivastetta vähentävät lääkeaineet - syklofosfamidi - takrolimuusi	CYP3A4:n substraatit
Makrolidibakteerilääkkeet - klaritromysiini - erytromysiini	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Makrolidibakteerilääkkeet - troleandomysiini	CYP3A4:n estäjä
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) - Aspirin (asetyyლისალიყილიჰო) suurina annoksina	1) Kun kortikosteroideja käytetään ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, gastrointestinaalisten verenvuotojen ja haavaumien riski voi kasvaa. 2) Metyyliprednisoloni voi lisätä suurina annoksina käytetyn asetyyლისალიყილიჰონ puhdistumaa, mikä voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden pienenemiseen. Metyyliprednisolonihoidon keskeyttäminen voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden kasvuun, mikä saattaa lisätä salisylaattitoksisuuden riskiä.
Kaliumia kuluttavat aineet	Kun kortikosteroideja annetaan samanaikaisesti kaliumia kuluttavien aineiden (kuten diureetit) kanssa, on potilaita seurattava tarkasti hypokalemian kehittymisen vuoksi. Myöskin kortikosteroidien ja amfoterisiini B:n, ksanteenin tai beeta-2-agonistien samanaikainen käyttö lisää hypokalemian riskiä.

Lidokaiini

Lidokaiinin metaboliaa estävät lääkkeet (esim. simetidiini) voivat aiheuttaa plasmassa toksisia pitoisuuksia, jos lidokaiinia annetaan toistuvasti ja pitkään suurina annoksina. Tällaiset yhteisvaikutukset eivät ole kliinisesti oleellisia käytettäessä lidokaiinia lyhytaikaisesti suositeltuina annoksina. Lidokaiinin käytössä pitää olla varovainen, jos potilas saa muita paikallispuudutteita tai ryhmän IB rytmihäiriölääkkeitä, sillä toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Kortikosteroidien on eläinkokeissa osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Metyyliprednisoloni

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tiineelle naaraalle annetut kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa sikiön epämuodostumia. Kortikosteroidien annon raskaana oleville naisille ei kuitenkaan ole todettu aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia.

Kortikosteroidit läpäisevät istukan helposti.

Yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin kortikosteroideja saavien äitien lapsilla lisääntynyttä alhaista syntymäpainoa. Alhaisen syntymäpainon riski ihmisellä näyttää olevan annosriippuvainen ja riskiä voidaan pienentää alentamalla kortikosteroidiannosta.

Lapsia, joiden äiti on saanut huomattavia kortikosteroidimääriä raskausaikana, tulisi tarkkailla huolellisesti ja heidät olisi tutkittava lisämunuaisen vajaatoiminnan poissulkemiseksi, vaikka lisämunuaisen vajaatoiminta on harvinaista lapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussaoloaikana kortikosteroideille.

Lidokaiini

Lidokaiini läpäisee istukan helposti.

Paikallispuudutteiden, kuten lidokaiinin, käytöllä synnytyksen aikana saattaa olla yhteyttä äidillä ja sikiöllä esiintyviin haittavaikutuksiin.

Metyyliprednisoloniasetaatti- ja lidokaiiniyhdistelmä

Koska metyyliprednisoloniasetaatti- ja lidokaiiniyhdistelmän vaikutusta ihmisen lisääntymiseen ei ole tutkittu riittävästi, tätä lääkevalmistetta pitää käyttää raskauden aikana vain huolellisen äitiin ja sikiöön kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

Vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa raskauden aikana, on havaittu kaihia.

Bentsyylialkoholi

Depo-Medrol cum Lidocain sisältää säilytysaineena bentsyylialkoholia.

Bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan (ks. kohta 4.4).

Imetys

Metyyliprednisoloni

Kortikosteroidit erittyvät äidinmaitoon.

Äidinmaitoon erittyneet kortikosteroidit voivat estää imetettävien vauvojen kasvua ja häiritä endogeenista glukokortikoidien tuotantoa.

Lidokaiini

Lidokaiini erittyy äidinmaitoon.

Metyyliprednisoloniasetaatti- ja lidokaiiniyhdistelmä

Tätä lääkevalmistetta pitää käyttää imetyksen aikana vain huolellisen äitiin ja imeväiseen kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

Bentsyylialkoholi

Depo-Medrol cum Lidocain sisältää säilytysaineena bentsyylialkoholia (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole systemaattisesti tutkittu.

Sellaiset haittavaikutukset kuten heitehuimaus, huimaus, näköhäiriöt ja väsymys ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön yhteydessä, ja lidokaiinin paikallispuudutusvaikutuksen vuoksi voi ilmetä ohimenevää liikkeen ja liikkeen koordinaation heikkenemistä. Jos avohoitopotilaalle tehty puudutus vaikuttaa ajamisessa ja koneiden käytössä käytettäviin kehon osiin, potilaita pitää neuvoa välttämään tällaisia toimia, kunnes niiden toiminta on normalisoitunut.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Lääkkeen haittavaikutuksella tarkoitetaan lääkkeen aiheuttamaa tahatonta ja haitallista vaikutusta. Myyntiluvan haltija on määrittänyt jäljempänä esitetyt haittavaikutukset Depo-Medrol cum Lidocain -valmisteelle esiintymistiheyden mukaisesti. Vakavia haittavaikutuksia, kuten feokromosytoomaan liittyviä kriisejä, sydänpysähdystä ja verenkiertokollapsia, on ilmennyt esiintymistiheydellä tuntematon. Anafylaktisia reaktioita saattaa esiintyä hoidon alussa. Muita esiintymistiheydeltään yleisiä haittavaikutuksia ovat hengityspysähdys, masennus, hypotensio, bradykardiaa, kouristukset, tajunnanmenetyt, sekavuustila, euforinen mieliala, vapina, uneliaisuus, tinnitus, kiertoahuimaus, oksentelu ja ahdistuneisuus.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu metyyliiprednisolonille vasta-aiheisen intratekaalisen/epiduraalisen antoreitin yhteydessä: lukinkalvotulehdus, maha-suolikanavan toiminnallinen häiriö/virtsarakon toimintahäiriö, päänsärky, aivokalvontulehdus, parapareesi/paraplegia, kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt.

Metyyliprednisoloniasetaatti- ja lidokaiinikäytön yhteydessä havaitut ja raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa elinjärjestelmittäin. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta.

Lidokaiinin häiritsevät vaikutukset ovat muiden paikallispuudutteen tavoin harvinaisia ja johtuvat tavallisesti tahattoman suoneen injisoinnin, yliannoksen tai erittäin suonittuneilla alueilla nopean imeytymisen aiheuttamasta pitoisuuden suurentumisesta plasmassa tai ne voivat johtua yliherkkyydestä, idiosynkrasiasta tai joidenkin potilaiden vähentyneestä sietokyvystä. Systeminen toksisuus kohdistuu pääasiassa keskushermostoon ja/tai kardiovaskulaarijärjestelmään. Systemisen toksisuuden neurologisia oireita ovat mm. huimaus tai pyöräytyminen, hermostuneisuus, vapina, suun ympäröivän alueen parestesiat, kielen tunnottomuus, uneliaisuus, kouristukset, kooma. Kardiovaskulaariset reaktiot ovat lamaavia ja voivat ilmetä hypotensiona, bradykardiana, sydänlihaskivertämisenä, sydämen rytmihäiriönä ja mahdollisesti sydänpysähtymisenä tai verenkierron romahtamisena. Lidokaiinitoksisuuden oireita voivat olla näön sumeneminen, kahtena näkeminen ja tilapäinen sokeus.

Elinjärjestelmä	Häiritsevät vaikutukset Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Opportunistinen infektio ^e , infektio ^e , peritoniitti ^e
Veri ja imukudos	Leukosytoosi ^e
Immuunijärjestelmä	Lääkeyliherkkyys, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
Umpieritys	Cushingin tautia muistuttava tila ^e , hypopituuitarismi ^e , steroidien vieroitusoireyhtymä ^e
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Metabolinen asidoosi ^e , natriumretentio ^e , nesteretentio ^e , hypokaleeminen alkaloosi ^e , dyslipidemia ^e , heikentynyt glukoosin sietokyky ^e , insuliiniin (tai diabeetikoilla suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tarpeen lisääntyminen ^{a,e} , lipomatoosi ^e , ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painon nousuun) ^e
Psykkiset häiriöt	Affektiiviset häiriöt ^e (mukaan lukien masentuneisuus ^e , euforinen mieliala, mielialan horjuvuus ^e , psyykinen riippuvuus ^e ja itsemurha-ajatukset ^e), psykoottiset häiriöt ^e (mukaan lukien mania ^e , harhaluulot ^e , hallusinaatiot ^e ja skitsofrenia ^e), mielenterveyden häiriöt ^e , persoonallisuuden muutos ^e , sekavuustila, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut ^e , epänormaali käytös ^e , unettomuus ^e , ärtyvyys ^e , jännittyneisyys ^d
Hermosto	Epiduraalinen lipomatoosi ^e , kallonsisäisen paineen kohoaminen (johon liittyy papilleedeema [hyvälaatuinen kallonsisäisen paineen nousu]) ^e , tajunnan menetys ^d ; kouristuskohtaukset, amnesia ^e , kognitiivinen häiriö ^e , vapina ^d , uneliaisuus ^d , hypoestesia ^d , heitehuimaus, päänsärky ^e
Silmät	Korioretinopatia ^e , kaihi ^e , glaukooma ^e , silmien ulospullistuminen ^e , diplopia ^d , näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus ^e , tinnitus ^d
Sydän	Sydänpysähdys ^d , sydämen rytmihäiriöt ^d , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sille altilla potilailla) ^e , bradykardia ^d
Verisuonisto	Verenkierron kollapsi ^d , tromboosi ^e , hypertensio ^e , hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengityksen pysähtyminen ^d , hengityslama ^d , keuhkoembolia ^e , hikka ^e , bronkospasmi ^d , hengenahdistus ^d
Ruoansulatuselimistö	Peptinen haava ^{b,e} , suolen perforaatio ^e , mahaverenvuoto ^e , haimatulehdus ^e , haavainen ruokatorvitulehdus ^e , ruokatorvitulehdus ^e , vatsan turpoaminen ^e , vatsakipu ^e , ripuli ^e , dyspepsia ^e , pahoinvointi, oksentelu ^d
Iho ja ihonalainen kudos	Angioedeema, kasvojen turvotus ^d , hirsutismi ^e , petekia ^e , mustelmat ^e ,

	ihon atrofia ^e , eryteema ^e , liukahikoilu ^e , ihon arpjuovat ^e , ihottuma, kutina ^e , urtikaria, akne ^e , ihon hyperpigmentaatio ^e , ihon hypopigmentaatio ^e , iholeesio ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashaikkous ^e , myalgia ^e , myopatia ^e , lihasatrofia ^e , osteoporoosi ^e , osteonekroosi ^e , patologiset murtumat ^e , neuropaattinen artropatia ^e , nivelkipu ^e , kasvun hidastuminen ^e , lihasten nykiminen ^d
Munuaiset ja virtsatiet	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys ^e
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Sterili abskessi ^e , huonontunut haavojen paraneminen ^e , edeema ^d , perifeerinen edeema ^e , väsymys ^e , huonovointisuus ^e , ihoreaktiot antopaikassa ^e , paleleminen ^d , kuumuuden tunne ^d
Tutkimukset	Kohonnut silmänpaine ^e , heikentynyt hiilihydraattitoleranssi ^e , kaliumin määrän lasku veressä ^e , kalsiumin määrän lisääntyminen virtsassa ^e , suurentuneet alaniiniaminotransferaasin arvot (ALAT) ^e , suurentuneet aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvot ^e , suurentuneet veren alkalisen fosfaatin arvot ^e , ureapitoisuuden lisääntyminen veressä ^e , ihotestireaktioiden heikkeneminen ^{a,e}
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Selkärangan kompressiomurtuma ^e , jännerepeämä ^e

^a Ei MedDRAn mukainen termi

^b Peptisen haavan puhkeama, peptisen haavan verenvuoto

^c Peritoniitti voi olla ensisijainen ilmenemisoire tai merkki ruoansulatuselimistön häiriöstä kuten maha-suolikanavan puhkeamasta, tukoksesta tai haimatulehduksesta (ks. kohta 4.4).

^d Raportoitu vain lidokaiinilla.

^e Raportoitu vain metyyliprednisoloniasetaatilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Metyyliprednisoloni

Kortikosteroidien yliannostuksesta johtuvat akuuttia toksisuutta ja/tai kuolemantapauksia koskevat raportit ovat harvinaisia. Erityistä vastalääkettä ei ole käytettävissä yliannostustapauksissa, vaan tällöin on annettava tavanomaista elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista hoitoa.

Lidokaiini

Akuutin systeemisen toksisuuden oireet

Keskushermostotoksisuus ilmenee vaikeusasteeltaan pahenevina oireina. Potilaille voi aluksi ilmetä suun ympäröivien parestesioita, kielen tunnottomuutta, pyörrytystä, herkkäkuuloisuutta ja tinnitusta. Näköhäiriöt ja lihasvapina tai lihasten nykiminen ovat vakavampia oireita ja edeltävät yleistyneiden kouristusten alkamista. Näitä oireita ei saa pitää virheellisesti neuroottisena käyttäytymisenä. Seurauksena voi olla tajuttomuus tai grand mal -kouristuksia, jotka voivat kestää muutamasta sekunnista useisiin minuutteihin. Nopeasti kouristuksen jälkeen ilmenee hypoksiaa ja hyperkapniaa lisääntyneen lihasaktiivisuuden sekä normaalin hengityksen häiriintymisen ja hengitysteiden tukkeutumisen vuoksi. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä apneaa. Asidoosi lisää paikallispuudutteen toksisia vaikutuksia.

Vaikea-asteisissa tapauksissa voi ilmetä kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Suurista systeemisistä pitoisuuksista voi aiheutua hypotensiota, bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä ja sydänpysähdys, jotka voivat johtaa kuolemaan.

Toipuminen tapahtuu, kun paikallispuudute jakautuu keskushermostosta uudelleen ja metaboloituu. Tämä voi tapahtua nopeasti, ellei lääkettä ole injisoitu suurta määrää.

Akuutin toksisuuden hoito

Jos akuutin systeemisen toksisuuden oireita ilmaantuu, puudutteen injisointi pitää lopettaa välittömästi.

Jos kouristuksia tai keskushermostolamaa ilmenee, hoito on tarpeen. Hoidon tavoitteita ovat happeutumisen ylläpito, kouristusten lopettaminen ja verenkierron tukeminen. Avoimet hengitystiet pitää varmistaa ja antaa happea ja avustettua ventilaatiota (naamari ja pussi) tarvittaessa. Verenkiertoa pitää ylläpitää infusoimalla plasmatai laskimonsisäisellä nesteytyksellä. Jos verenkiertolama vaatii muuta tukihoidoa, vasopressorilääkeaineen käyttöä voidaan harkita, vaikka siihen liittyykin keskushermoston eksitaation riski. Kouristukset voidaan hoitaa antamalla laskimoon diatsepaamia tai tiopentaalinatriumia. Tällöin on syytä muistaa, että kouristuksia estävät lääkkeet voivat myös lamata hengitystä ja verenkiertoa. Pitkittyvät kouristukset voivat vaarantaa potilaan ventilaation ja happeutumisen, joten endotrakeaalista intubaatiota pitää harkita varhaisvaiheessa. Sydänpysähdyksen yhteydessä pitää aloittaa tavanomainen painelu-puhalluselvytys. Jatkuva optimaalinen happeuttaminen, ventilaatio ja verenkierron tukeminen sekä asidoosin hoito ovat elintärkeitä.

Dialyysin hyöty akuutin lidokaiiniyliannostuksen hoidossa on mitätön.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: metyyliiprednisolonia sisältävät yhdistelmävalmisteet, **ATC-koodi:** H02BX01

Metyyliiprednisoloni

Metyyliiprednisoloni on voimakas anti-inflammatorinen steroidi. Sen anti-inflammatorinen vaikutus on prednisolonia voimakkaampi ja se aiheuttaa prednisolonia vähemmän natriumin ja veden retentiota.

Lidokaiini

Lidokaiinihydrokloridi on paikallispuudute, joka palautuvasti salpaa hermoimpulssien johtumisen lähellä puudutteen levittämisen- tai injektiokohtaa.

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty metyyliiprednisolonia ja lidokaiinia sisältävällä yhdistelmävalmisteella, mutta yksittäisillä komponenteilla, metyyliiprednisolonilla ja lidokaiinilla, tehdyistä farmakokineettisistä tutkimuksista on tietoa saatavilla.

Imeytyminen

Metyyliiprednisoloni:

Metyyliiprednisoloniasetaatin farmakokineetiikkaa on määritetty yhdessä in-house-tutkimuksessa, jossa 8 vapaaehtoiselle tutkittavalle annettiin 40 mg:n kerta-annos lihakseen. Keskimääräinen enimmäispitoisuus plasmassa oli $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, keskimääräinen aika enimmäispitoisuuden (t_{max}) saavuttamiseen oli $7,25 \pm 1,04$ tuntia ja keskimääräinen AUC oli $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml \times h (päivät 1–21).

Lidokaiini:

Lidokaiinin nivelestä imeytymisen farmakokineetiikkaa on tutkittu raportoitujen plasman huippupitoisuusarvojen (C_{max}) perusteella potilailla, joille lidokaiinia annettiin niveleen bolusinjektiona polviniveltehystyksen yhteydessä. C_{max} -arvot olivat 2,18 mikrog/ml (seerumissa) 1 tunti ja 0,63 mikrog/ml (plasmassa) 0,5 tuntia lidokaiinin annon jälkeen, kun lidokaiinia annettiin annoksilla 7 mg/kg ja 400 mg. Muut raportoidut seerumin C_{max} -arvot olivat 0,69 mikrog/ml 5 minuuttia ja 0,278 mikrog/ml 2 tuntia lidokaiinin annon jälkeen, kun 1 % lidokaiinia annettiin 25 ml ja 1,5 % lidokaiinia 20 ml.

Lidokaiinin farmakokineetikasta intrabursalisesti ja intrakystaalisesti annettuna ei ole tietoa.

Jakautuminen

Metyyliiprednisoloni:

Metyyliiprednisoloni jakautuu laajasti kudoksiin, läpäisee veri-aivoesteen ja erittyy äidinmaitoon. Sen ilmeinen jakautumistilavuus on noin 1,4 l/kg. Metyyliiprednisolonin sitoutumisaste plasman proteiineihin ihmisillä on noin 77 %.

Lidokaiini:

Lidokaiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on riippuvaista lidokaiinin plasmapitoisuudesta ja sitoutuminen vähenee, kun pitoisuus plasmassa nousee. Kun lidokaiinin pitoisuus plasmassa on 1–5 mikrog/ml, lidokaiinista 60–80 % on sitoutuneena plasman proteiineihin. Sitoutumisaste riippuu myös happaman alfa-1-glykoproteiinin pitoisuudesta plasmassa.

Lidokaiinin jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 91 l.

Lidokaiini läpäisee istukan helposti ja tasapainotila äidin ja sikiön välillä sitoutumattoman lääkeaineen suhteen saavutetaan nopeasti. Koska sitoutuminen plasman proteiineihin on sikiöllä vähäisempää kuin äidillä, kokonaispitoisuus plasmassa on sikiöllä pienempi kuin äidillä.

Biotransformaatio

Metyyliprednisoloni:

Ihmisellä metyyliiprednisoloni metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista merkittävimmät ovat 20-alfa-hydroksimetyyliiprednisoloni ja 20-beeta-hydroksimetyyliiprednisoloni. Metabolia maksassa tapahtuu pääasiassa CYP3A4-entsyymin avulla. CYP3A4-välitteiseen metaboliaan liittyvät yhteisvaikutukset, ks. kohta 4.5.

Kuten monet CYP3A4:n substraatit, metyyliiprednisoloni voi olla myös ATP:tä sitovan kasettikuljettajan (ABC-kuljettajan) p-glykoproteiinin substraatti. Tällä voi olla merkitystä jakautumisessa kudoksiin ja yhteisvaikutuksessa sellaisten lääkeaineiden kanssa joihin p-glykoproteiini vaikuttaa.

Lidokaiini:

Lidokaiini metaboloituu pääosin maksassa. Päämetaboliitit ovat monoetyyliyglysiiniksylydidi, glysiiniekxylydidi, 2,6-dimetyylianiiliini ja 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliini. Lidokaiinin N-dealkylaatio monoetyyliyglysiiniksylydidiä oletetaan tapahtuvan sekä CYP1A2-entsyymin että CYP3A4-entsyymin välityksellä. Metaboliitti 2,6-dimetyylianiiliini muuttuu 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliksi CYP2A6-entsyymin ja CYP2E1-entsyymin välityksellä.

Eliminaatio

Metyyliprednisoloni:

Metyyliprednisolonin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika vaihtelee 1,8 tunnista 5,2 tuntiin ja sen kokonaispuhdistuma on noin 5–6 ml/min/kg.

Lidokaiini:

Lidokaiinin kokonaisplasmahuuhdistuma laskimoon annetun bolusinjektion jälkeen on 9–10 ml/min/kg.

Lidokaiinin eliminaation puoliintumisaika laskimoon annetun bolusinjektion jälkeen on tavallisesti 1,5–2 tuntia.

Monoetyyliyglysiiniksylydidiin ja glysiiniksylydidiin farmakologiset vaikutukset ovat samankaltaisia mutta heikompia kuin lidokaiinin. Monoetyyliyglysiiniksylydidiin eliminaation puoliintumisaika on noin 2,3 tuntia ja glysiiniekxylydidiin eliminaation puoliintumisaika noin 10 tuntia ja metaboliitit voivat kertyä elimistöön pitkäaikaisen annon seurauksena.

Vain 3 % lidokaiinista erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Noin 73 % lidokaiinista erittyy virtsaan 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiilimetaboliittina.

Erityispopulasryhmät

Metyyliprednisoloni:

Tutkimuksia metyyliiprednisolonin farmakokinetiikasta ei ole tehty erityispopulasryhmillä.

Lidokaiini:

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on maksan vajaatoiminta, lidokaiinin puoliintumisaika laskimoon annon jälkeen voi pidentyä noin 3-kertaiseksi. Tietoa lidokaiinin farmakokinetiikasta maksan vajaatoiminnassa intra-artikulaarisen, intrabursaalisen ja intrakystaalisen annon jälkeen ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–60 ml/min) ei vaikuta lidokaiinin farmakokinetiikkaan, mutta laskimonsisäisen annon jälkeen se saattaa aiheuttaa lidokaiinin metaboliitin, glysiiniksylylididin, kertymistä elimistöön. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min), lidokaiinin kokonaispuhdistuma vähenee noin puoleen ja puoliintumisaika on noin kaksinkertainen, jolloin lidokaiinin metaboliitin, glysiiniksylylididin, kerääntyminen elimistöön lisääntyy.

Lidokaiinin ja sen päämetaboliitin, monoetyyliglysiiniksylylididin, farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi hemodialyysipotilailla, jotka saivat lidokaiinia laskimonsisäisesti.

Tietoa lidokaiinin farmakokinetiikasta munuaisten toimintahäiriössä intra-artikulaarisen, intrabursaalisen ja intrakystaalisen annon jälkeen ei ole.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metyyliprednisoloni

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella ei todettu odottamattomia vaaroja. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa todetut toksisuudet ovat sellaisia, joita on odotettavissa eksogeenisille lisämunuaiskuoren steroideille tapahtuvan jatkuvan altistuksen jälkeen.

Karsinogeenisuus:

Metyyliprednisolonia ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu jyrsijöillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Vaihtelevia tuloksia on saatu muilla glukokortikoideilla, joiden karsinogeenisuutta on testattu hiirillä ja rotilla. Julkaistun aineiston mukaan samantyyppiset juomaveteen lisätyt glukokortikoidit, kuten budenosidi, prednisoloni ja triamsinoloniasetonidi, voivat kuitenkin lisätä maksa-adenooman ja -karsinooman esiintymistiheyttä urosrotilla. Nämä tuumorigeeniset vaikutukset ilmaantuivat tyypillisiä kliinisiä annoksia pienemmillä annoksilla (mg/m²).

Mutageenisuus:

Metyyliprednisolonin genotoksisuutta ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu.

Metyyliprednisolonisulfonaatilla, joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliiprednisoloni, ei kuitenkaan ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium* -kantoihin (250–2 000 mikrog/malja). Mutageenista vaikutusta ei ilmennyt myöskään nisäkässolujen geenimutaatiotutkimuksessa, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (2 000–10 000 mikrog/ml). Metyyliprednisolonisuleptanaatti ei aiheuttanut ohjelmoimatonta DNA-synteesiä rotan primaarimaksasoluissa annoksilla 5–1 000 mikrog/ml. Katsaus julkaistusta aineistosta viittaa lisäksi siihen, että prednisolonin farnesylaatilla (PNF), joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliiprednisoloni, ei ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium*- eikä *Escherichia coli* -kantoihin (312–5 000 mikrog/malja). Kiinanhamsterin

fibroblastisolulinjassa PNF tuotti lievän nousun kromosomipoikkeamien esiintyvyydessä korkeimmalla testatulla pitoisuudella (metabolisesti aktivoituna, 1 500 mikrog/ml).

Lisääntymistoksisuus:

Kortikosteroidien on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä rotilla. Urosrotille annettiin ihonalaisena injektiona kortikosteronia kerran päivässä annoksilla 0, 10 ja 25 mg/kg/vrk 6 viikon ajan, minkä jälkeen ne paritettiin naaraiden kanssa, jotka eivät olleet saaneet kortikosteronia. Korkeinta annosta pienennettiin 15. päivän jälkeen 20 mg:aan/kg/vrk. Tutkimuksessa havaittiin parittelutulppien pienenemistä, joka saattoi olla seurausta lisäsukurauhasen alentuneesta painosta. Implantoituneiden ja elävien sikiöiden määrä väheni.

Kortikosteroidien on osoitettu olevan teratogeenisia monille lajeille, kun niitä on annettu ihmisen annosta vastaavia määriä. Eläinten lisääntymistutkimuksissa glukokortikoidien, kuten metyyliiprednisolonin, on osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkiota, luuston epämuodostumia), alkio- ja sikiökuolleisuutta (esim. lisääntyneet resorptiot) ja sikiön kasvun hidastumista.

Lidokaiini

Karsinogeenisuus:

Lidokaiinin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia eläimillä.

Lidokaiinin metaboliitin, 2,6-ksylidiinin, on osoitettu olevan karsinogeeninen rotilla, mutta sen kliinistä merkitystä ei tunneta lidokaiinin lyhytaikaisessa/ajoittaisessa käytössä paikallisena anesteettina.

Mutageenisuus

Lidokaiinin genotoksisuustestit eivät osoittaneet merkkejä mutageenisyydestä. Lidokaiinin metaboliitti, 2,6-ksylidiini, osoitti heikkoa genotoksisuutta *in vitro* ja *in vivo*.

Lisääntymistoksisuus:

Koiras- ja naaraspuolisilla rotilla on tehty yksi tutkimus, jossa lidokaiinia annettiin päivittäin oraalisesti 30 mg/elopainokilo 8 kuukauden ajan. Tänä aikana tapahtui 3 pariutumista ja jokaisesta raskaudesta ja jälkeläisten kehityksestä emolta vieroitukseen saakka analysoitiin tietyt lisääntymisparametrit. Tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia lisääntymiseen.

Metyyliiprednisoloni + lidokaiini

Karsinogeenisuus:

Karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia eläimillä.

Annettaessa lidokaiinia intraperitoneaalisesti valkoisille hiirille sen LD₅₀ oli 126 mg/kg (± 4,6 mg/kg). Näiden hiirien esihoito jopa metyyliiprednisoloniannoksilla 0,5 mg/kg asti ei merkittävästi muuttanut lidokaiinin akuuttia toksisuutta.

Tutkimuksissa, joissa annettiin valkoisille kaniineille 0,25 ml:n injektio joko metyyliiprednisoloniasettaattia ja lidokaiinia yhdessä, metyyliiprednisoloniasettaattia yksinään tai keittosuolaliuosta, tutkittiin akuuttia nivelensisäistä ärsytystä 4 vuorokauden ajan injektion antamisesta. Mikään näistä ei aiheuttanut merkittäviä poikkeavuuksia nivelnesteessä, nivelkalvoissa tai nivelten pinnalla.

Rotilla tehdyssä 6 viikon parenteraalisessa toksisuustutkimuksessa, jolla selvitettiin metyyliiprednisoloni- ja lidokaiiniyhdistelmän systeemistä subakuuttia toksisuutta, ei havaittu muita löydöksiä kuin niitä, jotka liittyivät yhdistelmän kortikosteroidikomponenttiin. Myöskään mitään histologisia muutoksia ei löytynyt niistä eläimistä, joiden hoito toteutettiin joko metyyliiprednisolonilla tai lidokaiinilla yksinään.

Mutageenisuus

Genotoksisuustutkimuksia ei ole tehty metyyliiprednisoloni- ja lidokaiiniyhdistelmällä (ks. edellä esitetyt kummankin aineen genotoksisuus-kohdat).

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty metyyliiprednisoloni- ja lidokaiiniyhdistelmällä (ks. edellä esitetyt kummankin aineen lisääntymistoksisuus-kohdat).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 3350
Bentsyylialkoholi (E1519)
Natriumkloridi
Myristyyli- γ -pikoliinikloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten fysikaalisten yhteensopimattomuuksien vuoksi steriiliä Depo-Medrol cum Lidocain -injektionestettä (metyyliiprednisoloniasetaatti) ei saa laimentaa eikä sekoittaa muihin liuoksiin.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Lasinen injektio pullo: 1 ml ja 2 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistetta ei saa käyttää kestoajan päätyttyä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9607

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. tammikuuta 1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Depo-Medrol cum Lidocain 40 mg/ml / 10 mg/ml injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 40 mg metylprednisolonacetat och 10 mg lidokainhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Depo-Medrol cum Lidocain innehåller 8.7 mg bensylalkohol per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension

Läkemedlets utseende: Vit, mjölkaktig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Administrering i ledhålan eller mjukdelarna (inklusive periartikulär och intrabursal administrering) (se avsnitt 4.4).

Depo-Medrol cum Lidocain är avsett som adjuvant behandling för kortvarig lokal administrering (för att hjälpa patienten vid akut sjukdom eller skov) då det utöver en kortikoid också behövs ett bedövningsmedel: för att uppnå lokal antiinflammatorisk och bedövande effekt vid reumatoid artrit, bursit, tendinit och epikondylit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Produkten är inte avsedd för intravenös injektion eller infusion.

Pga. eventuella fysikaliska inkompatibiliteter får steril Depo-Medrol cum Lidocain (metylprednisolonacetat) inte spädas eller blandas med andra lösningar.

Parenterala produkter ska inspekteras visuellt före användning med avseende på partiklar och missfärgning, om detta är möjligt med tanke på lösningen och innerförpackningen. Omskakas väl före användning.

Användning för att uppnå lokal effekt: Behandling med Depo-Medrol ersätter inte behovet av vanliga behandlingsåtgärder. Även om Depo-Medrol ger symtomlindring, tar det inte på något vis bort eller påverkar orsaken till inflammationen.

Intra-artikulär användning

Reumatoid artrit. Den intra-artikulära dosen metylprednisolon beror på ledens storlek och tillståndets svårighetsgrad

(4–80 mg = 0,1–2 ml). Vid kroniska fall kan injektionen upprepas med en, fem eller flera veckors mellanrum beroende på svaret på den första injektionen.

Doseringen metylprednisolon i följande tabell är riktgivande:

Storlek på leden	Exempel	Doseringsintervall för metylprednisolon
Stora leder	Knän, fotleder, skuldror	20–80 mg (0,5–2 ml)
Mellanstora leder	Armbågar, handleder	10–40 mg (0,25–1 ml)
Små leder	Metakarpofalangeal-, interfalangeal-, sternoklavikular-, akromioklavikular-leder	4–10 mg (0,1–0,25 ml)

Administrering av injektionen: Innan intra-artikulär administrering behövs anatomikunskap om leden som ska behandlas. För att uppnå fullständig antiinflammatorisk effekt är det viktigt att injektionen ges i ledhålan.

Använd liknande aseptisk teknik som vid lumbalpunktion. Tryck en steril 20–24 gauge nål (i en torr spruta) med en snabb rörelse i ledhålan. Säkerställ att nålen har nått leden genom att aspirera några droppar synovialvätska. Injektionsstället för varje led bestäms utgående från stället var ledhålan ligger närmast huden och där det finns knappt några stora kärl eller nerver. Då nålen är på plats, avlägsna aspirationssprutan och fäst en spruta med önskad mängd Depo-Medrol cum Lidocain. Säkerställ att nålen fortsättningsvis är i ledhålan genom att på nytt aspirera en liten mängd synovialvätska. Efter injektionen kan blandningen av injektionsvätska med synovialvätska främjas genom försiktig rörelse av leden fram och tillbaka ett par gånger. Täck injektionsstället med en liten steril kompress.

Injektionen kan också ges i knä-, fot-, hand-, armbågs-, axel-, finger-, tå- och höftleder. Eftersom höftleden ibland är svår att nå, krävs stor försiktighet för att injektionsnålen inte ska träffa de stora blodkärlen i höftregionen.

Anatomiskt onåbara leder utan ledhåla, såsom ryggradens leder och sacroiliacaleder, är inte lämpliga för en ledinjektion. Den vanligaste orsaken för misslyckad behandling är att ledhålan inte nås, men behandlingen kan också misslyckas trots korrekt injektion i synovialutrymmet som bekräftats med aspiration av vätska. I detta fall är upprepade injektioner vanligtvis värdelösa.

Lokalbehandling påverkar inte förloppet av grundsjukdomen. Därför ska patienten alltid, om möjligt, behandlas mångsidigt, t.ex. med fysioterapi eller ortopedisk korrigeringsoperation.

Efter kortikosteroidbehandling av leden ska överbelastning av leder som behandlats enligt symptom undvikas. Annars kan ledens tillstånd försämrats och då har steroidbehandling varit till mer skada än nytta.

Instabila leder får inte behandlas med injektioner. Upprepade intra-artikulära injektioner kan i vissa fall orsaka instabilitet i leden. Röntgenuppföljning rekommenderas i specifika fall med tanke på försämring av tillståndet.

Bursit, ganglit, tendinit, epikondylit. Vid behandling av tillstånd som tendinit och tenosynovit krävs särskild noggrannhet för att säkerställa att huden är aseptisk, att injektionsvätskan hellre injiceras i senhinnan än i själva senan och att lokalbedövning administreras vid behov. Den nödvändiga dosen vid behandling av skador i senor och bursa är 4–30 mg (0,1–0,75 ml) beroende på tillståndet som behandlas. Vid upprepade kroniska tillstånd kan upprepade injektioner behövas.

4.3 Kontraindikationer

Depo-Medrol cum Lidocain är kontraindicerat

- hos patienter med systemisk svampinfektion
- hos patienter med överkänslighet mot metylprednisolon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med överkänslighet mot lidokain eller andra bedövningsmedel av amidtyp
- vid intratekal användning
- vid epidural användning
- vid intravaskulär (t.ex. intravenös användning)
- för användning via intramuskulär administreringsväg.

Patienter som får immunsuppressiva doser av kortikosteroider får inte ges levande eller försvagade vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunosuppressiva effekter/benägenhet för infektioner

Kortikosteroider kan öka benägenheten för infektioner, dölja infektionssymtom och nya infektioner kan förekomma under användningen. Kortikosteroider kan orsaka nedsatt immunförsvar och försvåra lokaliseringen av infektioner. En infektion var som helst i kroppen orsakad av vilken patogen som helst (virus, bakterie, svamp, protozo eller mask) kan höra samman med användningen av kortikosteroider antingen som monoterapi eller i kombination med andra immunsuppressiva medel som påverkar den cellulära eller humoral immuniteten eller neutrofilernas funktion. Sådana infektioner kan vara lindriga men också allvarliga och t.o.m. ha dödlig utgång. Användning av höga doser av kortikosteroider ökar frekvensen av inflammatoriska komplikationer. Vid akuta infektioner får Depo-Medrol cum Lidocain inte ges i ledhålan, bursan eller senan för att uppnå lokal effekt.

Patienter som använder immunsuppressiva läkemedel är mer benägna att få infektioner än friska personer. T.ex. vattkoppor eller mässling kan vara allvarliga, t.o.m. dödliga, sjukdomar för barn eller ungdomar som använder kortikosteroider om de inte är skyddade mot dessa sjukdomar.

Patienter som får kortikosteroider med immunsuppressiva doser får inte ges levande eller försvagade vacciner. Dessa patienter kan ges avdödade eller inaktiverade vacciner men patientens respons på sådana vacciner kan vara nedsatt. Erforderlig immunisering kan ges till patienter som får kortikosteroider med icke-immunsuppressiva doser.

Kortikosteroider får användas vid aktiv tuberkulos endast om patienten har fulminant eller disseminerad tuberkulos och samtidigt får kortikosteroider i kombination med lämpligt tuberkulosläkemedel. Om en patient med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet behöver ges kortikosteroider, krävs noggrann uppföljning eftersom sjukdomen kan aktiveras. Vid långvarig kortikosteroidbehandling ska en sådan patient ges profylaktisk kemoterapi.

Hos patienter som får kortikosteroidbehandling har rapporterats Kaposi sarkom. Utsättning av kortikosteroidbehandling kan leda till klinisk remission.

Det råder ingen enighet om betydelsen av kortikosteroider vid septisk chock och i de första studierna ha både positiva och negativa effekter rapporterats. Senare har det föreslagits att kortikoidtillägg skulle vara nyttigt vid fastställd septisk chock med nedsatt binjurefunktion. Rutinmässig användning vid septisk chock rekommenderas emellertid inte. En systematisk översikt gav inte stöd för kortvarig behandling med höga kortikosteroiddoser. Metaanalyser och översikten föreslår dock att längre behandlingar (5–11 dygn) med låga kortikosteroiddoser kan minska dödligheten, särskilt hos patienter med vasopressorberoende septisk chock.

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan förekomma. Eftersom vissa patienter som fått kortikosteroidbehandling i sällsynta fall har fått hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska adekvata försiktighetsåtgärder vidtas innan administrering av kortikosteroid, framför allt hos patienter med fastställd läkemedelsallergi.

Effekter på endokrina systemet

Om patienten utsätts för avvikande stor stress under behandlingen med kortikosteroider kan en snabbverkande kortikosteroid ges i högre dos än vanligt före, under och efter den stressfyllda situationen.

Långvarig användning av farmakologiska kortikosteroiddoser kan orsaka suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln (sekundär binjurebarksinsufficiens). Graden och varaktigheten av binjurebarksinsufficiens varierar från patient till patient och påverkas av dosen, doseringsfrekvensen, tidpunkten för administrering och glukokortikoidbehandlingens längd.

”Steroidabstinenssyndrom” som troligtvis inte hör samman med binjurebarksinsufficiens kan förekomma vid plötslig utsättning av glukokortikoider. Symtom på detta syndrom är aptitlöshet, illamående, kräkningar, letargi, huvudvärk, feber, artralgi, deskvamation, muskelsmärta, viktnedgång och/eller hypotension. Orsaken bakom dessa effekter antas snarare ligga i plötsliga förändringar i glukokortikoidkoncentrationen än i låga kortikosteroidkoncentrationer i blodet.

Eftersom glukokortikoider kan orsaka eller förvärra Cushings syndrom ska användning av dem undvikas hos patienter med Cushings syndrom.

Effekten av kortikosteroider är kraftigare än vanligt hos patienter med hypotyreos.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, inklusive metylprednisolon, kan höja glukoskoncentrationen i blodet, förvärra diabetes och exponera patienter som får långvarig behandling med kortikosteroider för diabetes.

Psykiska störningar

I samband med användning av kortikosteroider kan psykiska störningar, såsom eufori, sömnlöshet, humörsvängningar, personlighetsförändringar, svår depression och tydligt psykotiska symtom, förekomma. Tillståndet kan under behandling med kortikosteroider förvärras hos emotionellt instabila patienter eller patienter med psykostendens.

Då systemiska steroider används kan eventuellt svåra psykiska biverkningar förekomma. Symtomen börjar vanligtvis några dagar eller veckor efter insättning av behandlingen. Största delen av reaktionerna går över antingen genom en dosminskning eller utsättning av behandlingen, även om specifik behandling kan behövas. Psykiska effekter har rapporterats vid utsättning av kortikosteroider. Frekvensen av dessa är inte känd. Patienter och/eller deras vårdgivare ska uppmanas att kontakta läkare om patienten utvecklar psykiska symtom, särskilt vid misstanke om depression eller självmordstankar. Patienter och/eller deras vårdgivare ska vara medvetna om eventuella psykiska effekter som kan uppkomma vid minskning av dosen av systemiska steroider eller genast efter utsättning av dessa.

Effekter på nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har haft krampanfall.

Kortikosteroider ska också användas med försiktighet om patienten har myasthenia gravis (se även information om myopati i avsnitt ”Effekter på muskuloskeletala systemet”).

Epidural lipomatos har rapporterats hos patienter som får kortikosteroider, vanligtvis vid långvarig användning med höga doser.

Effekter på ögonen

Vid systemisk eller topikal användning av kortikosteroider kan synstörningar rapporteras. Vid symtom, såsom dimsyn eller andra synstörningar, ska patienten remitteras till ögonläkare för bedömning av eventuella orsaker bakom symtomen. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati, som rapporterats efter systemisk eller topikal användning av kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (speciellt hos barn), exoftalmus och förhöjt ögontryck som kan leda till glaukom som eventuellt kan orsaka synnervsskada. Sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat kan öka hos patienter som får glukokortikoider.

Försiktighet krävs då kortikosteroider används vid *herpes simplex*-infektion i ögat pga. risken för hornhinneperforation.

Effekter på hjärtat

Då stora glukokortikoiddoser används under lång tid kan kardiovaskulära biverkningar orsakade av glukokortikoider, såsom dyslipidemi och hypertension, predisponera de patienter som har riskfaktorer för hjärt- och kärlhändelser även för andra kardiovaskulära effekter. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos dessa patienter och då ska speciell uppmärksamhet fästas vid riskfaktorer och vid behov ska hjärtfunktionen övervakas.

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet och endast då det är nödvändigt om patienten har kongestiv hjärtsvikt.

Effekter på blodkärl

I samband med användning av kortikosteroider har tromboser rapporterats, inklusive venösa tromboembolier. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter med eller med benägenhet för tromboembolisk sjukdom.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har hypertension.

Effekter på magtarmkanalen

Stora kortikosteroiddoser kan leda till akut pankreatit.

Det råder ingen enighet om det är just kortikosteroider som orsakar peptiska ulkus under behandlingen. Behandling med glukokortikoider kan dock dölja symtomen på peptiska ulkus och då kan perforation eller blödning uppstå utan avsevärd smärta. Behandling med glukokortikoider kan dölja tecken och symtom på peritonit eller andra störningar i magtarmkanalen, såsom perforation i magtarmkanalen, ocklusion eller pankreatit. Vid kombinationsbehandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel är risken för utveckling av ulkus i magtarmkanalen förhöjd.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet vid risk för hotande perforation, abscess eller annan pyogen infektion hos patienter som har icke-specifik ulcerös kolit. Försiktighet krävs också om patienten har divertikulit, färsk tarmanastomos eller aktiv eller latent peptiskt ulkus då steroider används som monoterapi eller som adjuvant behandling.

Effekter på lever och gallvägar

Störningar i anknytning till lever och gallvägar har rapporterats; dessa kan korrigeras efter utsättning av behandling. Därför krävs adekvat uppföljning av patienten.

Effekter på muskuloskeletala systemet

Vid användning av stora kortikosteroiddoser har akut myopati beskrivits. Det förekommer oftast hos patienter med störningar i den neuromuskulära transmissionen (t.ex. myasthenia gravis) och hos patienter som samtidigt behandlas med antikolinerga medel, såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuron). Denna akuta myopati kan vara generaliserad eller riktad till ögon- och andningsmuskler och t.o.m. leda till tetraplegi. Kreatinkinasvärden kan öka. Klinisk förbättring och återhämtning kan ta från flera veckor till år.

Allmän, men sällan identifierad, biverkning av långvarig glukokortikoidbehandling med hög dos är benskörhet.

Störningar i njurar och urinvägar

Försiktighet krävs om patienten har systemisk skleros eftersom ökad frekvens av njurkris vid sklerodermi har observerats vid användning av kortikosteroider, även metylprednisolon.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har nedsatt njurfunktion.

Undersökningar

Medelstora och stora doser av hydrokortison och kortison kan höja blodtrycket, öka salt- och vätskeretention och sekretion av kalium. Dessa effekter är sällsynta med syntetiska derivat och förekommer endast vid höga doser. Saltintaget kan behöva begränsas och kalium läggas till i kosten. Samtliga kortikosteroider ökar sekretionen av kalcium.

Skador och förgiftningar

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för behandling av traumatisk hjärnskada. Enligt resultaten på en multicenterstudie ökade mortaliteten under två veckor och 6 månader efter skada hos patienter som fick metylprednisolonnatriumsuccinat jämfört med patienter som fick placebo. Det kausala sambandet med behandling med metylprednisolonnatriumsuccinat har inte påvisats.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter har bensylalkohol (konserveringsmedel) förknippats med allvarliga biverkningar, inklusive gaspingsyndrom och dödsfall. Även om denna produkt vid terapeutiska doser innehåller avsevärt mindre bensylalkohol än de doser i samband med vilka gaspingsyndrom rapporterats, är den minsta eventuellt toxiska dosen av bensylalkohol inte känd. Toxicitet orsakad av bensylalkohol beror på dosen samt leverns och njurarnas förmåga att metabolisera bensylalkohol till atoxisk form. Prematura nyfödda och nyfödda med låg födelsevikt kan vara mer känsliga för toxicitet av bensylalkohol (se avsnitt ”Information om hjälpämnen”).

Tillväxt och utveckling av spädbarn och barn som får långvarig behandling med kortikosteroider ska följas upp noga. Långvarig, daglig glukokortikoidbehandling som delats på flera doser kan bromsa barnets tillväxt. Därför ska sådan behandling endast ges vid de allvarligaste fallen.

Spädbarn och barn som får långvarig behandling med kortikosteroider har en specifik risk för ökat intrakraniellt tryck.

Stora kortikosteroiddosor kan orsaka pankreatit hos barn.

Övrig information

Komplikationer av behandling med glukokortikoider beror på dosen och behandlingens längd. Risker och nytta ska övervägas från fall till fall utgående från dos och behandlingens längd och ett beslut måste fattas mellan daglig och intermittent behandling.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, såsom produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination ska undvikas såvida nyttan inte överväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar och då krävs övervakning avseende systemiska kortikosteroidbiverkningar, (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra (Aspirin) och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ska användas med försiktighet i kombination med kortikosteroider.

Kriser i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska inte ges till patienter med misstänkt eller fastställt feokromocytom annat än efter noggrant övervägande av nyttan och riskerna.

Följande ytterligare försiktighetsåtgärder i samband med parenterala kortikosteroider:

Kortikosteroidinjektion i ledhålan kan ha både systemiska och lokala effekter.

Vid tillstånd som kräver långvarig systemisk behandling med en parenteral kortikosteroidprodukt ska Depo-Medrol användas.

Synovialvätskan måste undersökas för att utesluta en septisk process. Klart tilltagande smärta och lokal svullnad, begränsad rörlighet i leden, feber och illamående tyder på septisk artrit. Om sepsis konstateras ska adekvat antimikrobiell behandling sättas in.

Steroider ska inte injiceras i en inflammerad led. Kortikosteroider ska inte injiceras i instabila leder.

Aseptisk teknik är nödvändig för att undvika infektioner och kontamination.

Bensylalkohol som produkten innehåller kan ha toxiska effekter vid lokal administrering i nervvävnaden.

Följande ytterligare försiktighetsåtgärder i samband med Depo-Medrol cum Lidocain suspension:

Kortikosteroidkristaller dämpar hudens inflammationsreaktioner men kan också leda till cytolys och fysikalisk-kemiska förändringar i grundsammansättningen av bindvävnaden. Detta leder ibland till förändringar i hud och/eller subkutan vävnad som kan orsaka gropar i injektionsstället. Graden av förändringen beror på mängden injicerad kortikosteroid. Vävnaderna förnyas vanligtvis fullständigt inom några månader eller efter absorption av samtliga kortikosteroidkristaller.

För att undvika atrofi av hud eller subkutan vävnad ska den rekommenderade dosen inte överstigas. Dosen ska fördelas på lesionsområdet som flera små injektioner, om bara möjligt.

Injektion i deltamuskeln ska undvikas eftersom det orsakar en stor atrofisk i subkutan vävnad.

Administreringssätten för Depo-Medrol cum Lidocain har beskrivits i avsnitt 4.2. Inga andra administreringssätt är tillåtna. Det är viktigt att adekvat teknik följs och att det säkerställs att läkemedlet nått det avsedda området.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid intratekal/epidural administrering (se avsnitt 4.8). Att injektionen inte träffar ett kärl eller en muskel ska säkerställas (se avsnitt 4.9 Överdoserings).

Upprepad administrering av Depo-Medrol cum Lidocain från samma injektionsflaska kräver särskild noggrannhet för att undvika kontamination. Även om injektionsflaskan är steril kan upprepad användning orsaka kontamination om inte strikt aseptik följs. Konserveringsmedlet i Depo-Medrol cum Lidocain hindrar tillväxten av de flesta patogenerna men vissa (t.ex. *Serratia marcescens*) kan förbli levande. Locket för injektionsflaskan avsedd för upprepad administrering ska rengöras med povidonjodlösning eller motsvarande innan aspiration av innehållet.

Särskild noggrannhet är nödvändig, t.ex. användning av engångssprutor och -nål.

Särskilda försiktighetsåtgärder avseende användning av lidokain för lokalbedövning

Återupplivningshjälpmedel ska finnas tillgängliga vid administrering av lokalbedövningsmedel, som det lidokain som ingår i injektionslösningen med metylprednisolon och lidokain. Lokalbedövning kan i vissa fall förknippas med allvarliga biverkningar, oavsett vilket lokalbedövningsmedel som används. Vanligen är det ett resultat av förhöjda plasmakoncentrationer på grund av oavsiktlig intravaskulär injektion, överdosering eller snabb absorption från områden med hög kärltäthet. Det kan även vara ett resultat av en överkänslighet, idiosynkrasi eller minskad tolerans från patientens sida. Systemisk toxicitet involverar huvudsakligen centrala nervsystemet och/eller det kardiovaskulära systemet (se avsnitt 4.8 och 4.9). Liksom andra lokalbedövningsmedel ska lidokain användas med försiktighet till patienter med epilepsi, myasthenia gravis, störningar i retledningen i hjärtat, kongestiv hjärtsvikt, hypovolemi och bradykardi. Barn och äldre eller försvagade patienter behöver mindre doser som motsvarar ålder och fysisk status.

Information om hjälpämnen

Bensylalkohol

Depo-Medrol cum Lidocain innehåller bensylalkohol (se avsnitt 2). Konserveringsmedlet bensylalkohol kan orsaka överkänslighetsreaktioner. Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos pediatrika patienter inklusive nyfödda ("gaspingsyndrom"). Även om normala terapeutiska doser av denna produkt oftast levererar mängder av bensylalkohol som är avsevärt lägre än de som rapporteras i samband med "gaspingsyndrom" är minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet inte känd. Formuleringar som innehåller bensylalkohol ska endast användas till nyfödda om det är nödvändigt och det inte finns några andra alternativ. Prematura nyfödda och nyfödda med låg vikt kan löpa större risk att utveckla toxicitet. Formuleringar som innehåller bensylalkohol ska inte användas längre än 1 vecka till barn under 3 års ålder om inte det är absolut nödvändigt.

Det är viktigt att ta hänsyn till den totala mängden av bensylalkohol från alla källor, och stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion samt för gravida eller ammande kvinnor, på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Natrium

Depo-Medrol cum Lidocain innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon

Metylprednisolon är ett substrat av cytokrom P450 (CYP) som metaboliseras i huvudsak av enzymet CYP3A4. CYP3A4 är det viktigaste enzymet av CYP-subgruppen som förekommer som rikligast i levern hos vuxna personer. CYP3A4 katalyserar 6-betahydroxylering av steroider, den väsentliga första metabola fasen för både endogena och syntetiska kortikosteroider. Även många andra medel är CYP3A4-substrat och en del av dessa (även andra läkemedel) har visats påverka metabolismen av glukokortikoider genom induktion eller hämning av CYP3A4 (tabell 2).

CYP3A4-hämmare: Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar vanligtvis leverclearance och ökar koncentrationen av läkemedel som fungerar som CYP3A4-substrat i blodet, såsom metylprednisolon. Vid samtidig behandling med en CYP3A4-hämmare kan titrering av metylprednisolondosen behövas för att undvika toxicitet i anknytning till steroider (tabell 2).

CYP3A4-inducerare: Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar vanligtvis leverclearance vilket leder till sänkning av koncentrationen av läkemedel som fungerar som CYP3A4-substrat i blodet. Vid samtidig behandling med en CYP3A4-inducerare kan ökning av metylprednisolondosen behövas för att uppnå önskad respons (tabell 2).

CYP3A4-substrat: Vid samtidig användning av ett annat CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon påverkas vilket kan kräva dosjustering. Det är möjligt att biverkningar förknippade med användning av någondera läkemedelssubstansen som monoterapi är mer sannolika vid kombinationsbehandling (tabell 2).

Andra effekter som inte medieras via CYP3A4: Andra interaktioner och effekter i anknytning till användning av metylprednisolon presenteras i följande tabell 2.

Tabell 2: Viktiga interaktioner/effekter vid samtidig användning av metylprednisolon och andra läkemedel

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans	Interaktion/Effekt
Antibakteriellt läkemedel - isoniazid	CYP3A4-hämmare. Dessutom kan metylprednisolon eventuellt orsaka snabbare acetylering och clearance av isoniazid.
Antibiotikum, tuberkulosläkemedel - rifampicin	CYP3A4-inducerare
Antikoagulantia (orala)	Metylprednisolons effekt på orala antikoagulantia varierar. Vid samtidig administrering av antikoagulantia och kortikosteroider har både ökad och minskad antikoagulantiaeffekt rapporterats. Därför ska blodkoagulationsvärden övervakas för att upprätthålla önskad antikoagulantiaeffekt.
Antikonvulsiva medel - karbamazepin	CYP3A4-inducerare (och -substrat)
Antikonvulsiva medel - fenobarbital - fenytoin	CYP3A4-inducerare
Antikolinerga medel - medel som dämpar neuromuskulär transmission	Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinerga medel. 1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser av kortikosteroider och antikolinerga medel, såsom medel som dämpar neuromuskulär transmission (ytterligare information, se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet, underrubrik Effekter på muskuloskeletala systemet). 2) Antagonism mot neuromuskulär blockad av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som tar kortikosteroider. Denna interaktion kan förväntas då vilket som helst kompetitivt medel som dämpar neuromuskulär transmission används.
Antikolinesteras	Steroider kan minska effekten av antikolinesteras vid myasthenia gravis.
Diabetesläkemedel	Eftersom kortikosteroider kan höja blodsockerkoncentrationen kan dosen av diabetesläkemedel behöva justeras.
Antiemetika - aprepitant - fosaprepitant	CYP3A4-hämmare och -substrat
Antimykotikum - itraconazol - ketokonazol	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Virusläkemedel - HIV-proteashämmare	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Proteashämmare, t.ex. indinavir och ritonavir, kan öka plasmakoncentrationen av kortikosteroider. 2) Kortikosteroider kan inducera metabolism av HIV-proteashämmare vilket kan leda till minskade

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans	Interaktion/Effekt
	plasmakoncentrationer.
Farmakokinetiska förstärkare - kobicistat	CYP3A4-hämmare
Aromatashämmare - aminoglutetimid	Aminoglutetimidinducerad adrenal hämning kan förvärra endokrina förändringar orsakade av glukokortikoidbehandling.
Kalciumhämmare - diltiazem	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Preventivmedel (orala) - etinylestradiol/ noretisteron	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
GRAPEFRUKTJUICE	CYP3A4-hämmare
Immunsuppressiva medel - ciklosporin	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Vid samtidig användning av ciklosporin och metylprednisolon hämmas deras ömsesidiga metabolism och då kan plasmakoncentrationen av någotdera eller båda läkemedlen öka. Därför kan biverkningar som förekommer då dessa läkemedel administreras som monoterapi lättare uppstå vid kombinationsbehandling. 2) Kramper har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och ciklosporin.
Immunsuppressiva medel - cyklofosfamid - takrolimus	CYP3A4-substrat
Makrolidantibiotika - klaritromycin - erytromycin	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Makrolidantibiotika - troleandomycin	CYP3A4-hämmare
Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) - Aspirin (acetylsalicylsyra) vid höga doser	1) Då kortikosteroider används med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel ökar risken för gastrointestinala blödningar och ulkus. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av höga doser av acetylsalicylsyra vilket kan leda till minskad salicylatkoncentration i serum. Avbrytande av behandling med metylprednisolon kan leda till ökad salicylatkoncentration i serum vilket kan öka risken för salicylattoxicitet.
Kaliumsänkande medel	Då kortikosteroider ges samtidigt med kaliumsänkande medel (såsom diuretika) ska patienter övervakas noga avseende utveckling av hypokalemi. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig behandling med amfotericin B, xantener eller beta-2-agonister.

Lidokain

Läkemedel som hämmar omsättningen av lidokain (t.ex. cimetidin) kan orsaka potentiellt toxiska plasmakoncentrationer när lidokain ges upprepade gånger i höga doser under lång tid. Sådana interaktioner har ingen klinisk relevans vid korttidsbehandling med lidokain i rekommenderade doser. Lidokain ska användas med försiktighet till patienter som får andra lokalbedövningsmedel eller antiarytmika klass IB, eftersom de toxiska effekterna är additiva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I djurstudier har kortikosteroider visats orsaka nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Metylprednisolon

Djurstudier har visat att administrering av kortikosteroiddoser för dräktiga honor kan orsaka fostermissbildningar. Kortikosteroidbehandling av gravida kvinnor har emellertid inte konstaterats ge upphov till medfödda missbildningar.

Kortikosteroider passerar placentan lätt.

I en retrospektiv studie sågs en ökad incidens av låg födelsevikt hos spädbarn vars mödrar fått kortikosteroider. Hos människa verkar risken för låg födelsevikt vara dosberoende och risken kan minskas genom minskning av kortikosteroiddosen.

Barn vars mödrar fått avsevärda kortikosteroiddoser under graviditet ska övervakas noga och undersökas för att utesluta nedsatt binjurfunktion, även om nedsatt binjurfunktion är sällsynt hos barn som exponerats för kortikosteroider under graviditet.

Lidokain

Lidokain passerar placentan lätt.

Användning av lokalbedövningsmedel, såsom lidokain, under förlossning kan höra samman med biverkningar hos mödrar och fostret.

Kombinationen metylprednisolonacetat och lidokain

Eftersom tillräckliga reproduktionstoxikologiska studier av kombinationen metylprednisolonacetat och lidokain inte har utförts på människa ska detta läkemedel endast användas under graviditet efter noggrann bedömning av nytta-riskbalansen för modern och fostret.

Kortikosteroiders effekter på förlossning är inte kända.

Katarakt har konstaterats hos nyfödda vars mödrar fått långvarig kortikosteroidbehandling under graviditet.

Bensylalkohol

Depo-Medrol cum Lidocain innehåller bensylalkohol som ett konserveringsmedel.

Bensylalkohol kan passera placenta (se avsnitt 4.4).

Amning

Metylprednisolon

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk.

Kortikosteroider som utsöndrats i bröstmjolk kan hämma tillväxten av spädbarn och störa endogen glukokortikoidproduktion.

Lidokain

Lidokain utsöndras i bröstmjolk.

Kombinationen metylprednisolonacetat och lidokain

Detta läkemedel får endast användas under amning efter noggrant övervägande av nytta-riskbalansen för modern och spädbarnet.

Bensylalkohol

Depo-Medrol cum Lidocain innehåller bensylalkohol som ett konserveringsmedel (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kortikosteroiders effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts systematiskt.

Sådana biverkningar som svindel, yrsel, synstörningar och trötthet är möjliga i samband med användning av kortikosteroider och tillfällig försämring av rörlighet och koordination kan uppstå på grund av lidokains lokalbedövningseffekt. När poliklinisk anestesi påverkar områden i kroppen som är involverade vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska patienten uppmanas att undvika dessa aktiviteter tills den normala funktionen är helt återställd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Med läkemedelsbiverkning menas en oavsiktlig negativ effekt av läkemedlet. Innehavaren av godkännande för försäljning har identifierat följande biverkningar för Depo-Medrol com Lidocain enligt biverkningsfrekvensen. Allvarliga biverkningar, såsom kriser i anknytning till feokromocytom, hjärtstillestånd och cirkulationskollaps, har förekommit, frekvensen är inte känd. Anafylaktiska reaktioner kan förekomma i början av behandlingen. Andra vanliga biverkningar är andningsstillestånd, depression, hypotension, bradykardi, kramper, medvetslöshet, förvirringstillstånd, euforisk sinnesstämning, darrning, sömnhet, tinnitus, rotatorisk yrsel, kräkningar och ångest.

Följande biverkningar har rapporterats med metylprednisolon med följande kontraindicerade administreringsvägar: araknoidit, dysfunktionell störning i magtarmkanalen/dysfunktionell störning i urinblåsan, huvudvärk, hjärnhinneinflammation, parapares/paraplegi, krampanfall, parestesier.

Biverkningar som observerats och rapporterats i samband med användning av metylprednisolonacetat och lidokain presenteras i följande tabell enligt organsystem. Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd.

I likhet med andra lokalbedövningsmedel är biverkningar av lidokain sällsynta och är vanligtvis ett resultat av förhöjda plasmakoncentrationer på grund av oavsiktlig intravaskulär injektion, överdosering eller snabb absorption från kärltäta områden. Det kan även vara ett resultat av en överkänslighet, idiosynkrasi eller minskad tolerans från patientens sida. Systemisk toxicitet involverar huvudsakligen centrala nervsystemet och/eller det kardiovaskulära systemet. De neurologiska tecknen på systemisk toxicitet inkluderar yrsel eller svimningskänsla, nervositet, tremor, cirkumoral parestesi, domningar i tungan, dåsighet, krampor och koma. De kardiovaskulära reaktionerna är depressiva och kan manifesteras som lågt blodtryck, bradykardi, dysfunktion hos hjärtmuskeln, hjärtarytmier och eventuellt hjärtstopp eller chock. Dimsyn, diplopi och övergående amauros kan vara tecken på lidokaintoxicitet.

Organsystem	Biverkningar Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Infektioner och infestationer	Opportunistiska infektioner ^e , infektion ^e , peritonit ^{c,e}
Blodet och lymfsystemet	Leukocytos ^e
Immunsystemet	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	Tillstånd som liknar Cushings syndrom ^e , hypopituitarism ^e , steroidabstinenssyndrom ^e
Metabolism och nutrition	Metabolisk acidos ^e , natriumretention ^e , vätskeretention ^e , hypokalemisk alkalos ^e , dyslipidemi ^e , nedsatt glukostolerans ^e , ökat insulinbehov (eller hos diabetiker orala diabetesläkemedel) ^{a,e} , lipomatos ^e , ökad aptit (kan leda till viktuppgång) ^e
Psykiska störningar	Affektiva störningar ^e (inklusive depression ^e , euforisk sinnesstämning, affektlabilitet ^e , psykiskt beroende ^e och självmordstankar ^e), psykotiska störningar ^e (inklusive mani ^e , vanföreställningar ^e , hallucinationer ^e och schizofreni ^e), psykiska störningar ^e , personlighetsförändringar ^e , förvirringstillstånd, ångest, humörsvängningar ^e , onormalt beteende ^e , sömnlöshet ^e , irritabilitet ^e , nervositet ^d
Centrala och perifera nervsystemet	Epidural lipomatos ^e , ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign form av ökat intrakraniellt tryck]) ^e , medvetslöshet ^d , krampfall, amnesi ^e , kognitiv störning ^e , darrning ^d , sömnighet ^d , hypoestesi ^d , svindel, huvudvärk ^e
Ögon	Korioretinopati ^e , katarakt ^e , glaukom ^e , exoftalmus ^e , diplopi ^d , dimsyn (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	Rotatorisk yrsel ^e , tinnitus ^d
Hjärtat	Hjärtstillestånd ^d , hjärtarytmier ^d , kongestiv hjärtsvikt (hos patienter med benägenhet för det) ^e , bradykardi ^d
Blodkärl	Cirkulationskollaps ^d , trombos ^e , hypertension ^e , hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andningsstillestånd ^d , andningsdepression ^d , lungemboli ^e , hicka ^e , bronkospasm ^d , dyspné ^d
Magtarmkanalen	Peptiskt ulkus ^{b,e} , tarmperforation ^e , gastrorragi ^e , pankreatit ^e , ulcerös esofagit ^e , esofagit ^e , svullen mage ^e , buksmärta ^e , diarré ^e , dyspepsi ^e , illamående, kräkningar ^d
Hud och subkutan vävnad	Angioödem, ansiktsödem ^d , hirsutism ^e , petekier ^e , blåmärken ^e , hudatrofi ^e , erytem ^e , hyperhidros ^e , strian ^e , utslag, klåda ^e , urtikaria, akne ^e , hyperpigmentering av huden ^e , hypopigmentering av huden ^e , hudlesion ^d
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet ^e , myalgi ^e , myopati ^e , muskelatrofi ^e , osteoporos ^e , osteonekros ^e , patologiska frakturer ^e , neuropatisk artropati ^e , artralgi ^e ,

	nedsatt tillväxt ^e , muskelryckningar ^d
Njurar och urinvägar	Kris i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden menstruationscykel ^e
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Steril abscess ^e , försämrade läkning av slemhinnor ^e , ödem ^d , perifert ödem ^e , trötthet ^e , illamående ^e , hudreaktioner vid administreringsstället ^e , frusenhet ^d , värmekänsla ^d
Undersökningar	Ökat intraokulärt tryck ^e , nedsatt kolhydrattolerans ^e , nedsatt kaliumkoncentration i blodet ^e , ökad kalciumkoncentration i urinen ^e , förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ^e , förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) ^e , förhöjt alkaliskt fosfat i blodet ^e , ökad ureakoncentration i blodet ^e , nedsatta hudtestreaktioner ^{a,e}
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kompressionsfraktur i ryggraden ^e , senruptur ^e

^a Ingen MedDRA-term

^b Perforation i peptiskt ulkus, blödning i peptiskt ulkus

^c Peritonit kan vara första symtomet eller tecknet för störning i magtarmkanalen, såsom perforation eller ocklusion i magtarmkanalen eller pankreatit (se avsnitt 4.4).

^d Har endast rapporterats för lidokain.

^e Har endast rapporterats för metylprednisolonacetat.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Metylprednisolon

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av kortikosteroider är sällsynta. Vid överdosering finns ingen specifik antidot, utan vanlig understödande behandling enligt symtom ska ges.

Lidokain

Symtom på akut systemisk toxicitet

Vid CNS-toxicitet uppvisas symtom av ökande svårighetsgrad. Patienten kan inledningsvis uppvisa cirkumoral parestesi, domningar i tungan, svimningskänsla, hyperakusi och tinnitus. Synrubbingar och muskulär tremor eller muskelryckningar är allvarligare och föregår uppkomsten av generaliserade kramper. Dessa tecken får inte förväxlas med neurotiskt beteende. Medvetlöshet och generaliserade tonisk-kloniska kramper kan följa, vilket kan pågå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni inträffar kort efter kramperna på grund av den ökade muskelaktiviteten, tillsammans med

störningar av patientens normala andning och förlust av luftväg. I svåra fall kan apné uppstå. Acidosis ökar lokalbedövningsmedlets toxiska effekter.

I svåra fall kan effekter på det kardiovaskulära systemet ses. Lågt blodtryck, bradykardi, arytmier och hjärtstopp kan inträffa som ett resultat av höga systemiska koncentrationer, med potentiellt dödlig utgång.

Återhämtning sker till följd av omfördelningen av lokalbedövningsmedlet från centrala nervsystemet och ämnesomsättningen, och kan vara snabb såvida inte stora mängder av läkemedlet har injicerats.

Behandling av akut toxicitet

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppkommer ska injektionen av bedövningsmedlet omedelbart avbrytas.

Behandling krävs om kramper och CNS-depression uppstår. Syftet med behandlingen är att upprätthålla syresättningen, stoppa kramperna och stödja cirkulationen. Säkerställ en öppen luftväg och administrera syre, vid behov tillsammans med assisterad andning (mask och påse). Upprätthåll cirkulationen med infusioner av plasma eller intravenösa vätskor. Om ytterligare understödjande behandling av cirkulationsdepression krävs kan användning av vasopressor övervägas även om detta medför en risk för CNS-excitation. Kramperna kan kontrolleras genom intravenös administrering av diazepam eller tiopentalnatrium, samtidigt som man bör ha i åtanke att antiepileptika även kan hämma andning och cirkulation. Långvariga kramper kan äventyra patientens ventilation och syresättning, och tidig inläggning av endotrakealtub ska övervägas. Om hjärtstopp inträffar ska sedvanliga åtgärder för hjärt-lungräddning sättas in. Kontinuerlig optimal syresättning och ventilation, cirkulationsstöd samt behandling av acidosis är avgörande.

Dialys är av försumbart värde vid behandling av akut överdosering med lidokain.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: metylprednisolon, kombinationer, **ATC-kod:** H02BX01

Metylprednisolon

Metylprednisolon är en potent antiinflammatorisk steroid. Dess antiinflammatoriska effekt är mer potent än hos prednisolon och orsakar natrium- och vätskeretention i mindre grad än prednisolon.

Lidokain

Lidokainhydroklorid är ett lokalbedövningsmedel som ger en reversibel blockad av överföringen av nervimpulser nära applikations- eller injektionsstället.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska studier har utförts med kombinationsprodukten metylprednisolon och lidokain men data finns från farmakokinetiska studier utförda med de enskilda produktkomponenterna metylprednisolon och lidokain.

Absorption

Metylprednisolon:

Farmakokinetiken för metylprednisolonacetat fastställdes i en in-house-studie där en enkeldos om 40 mg gavs intramuskulärt åt 8 frivilliga. Den högsta genomsnittliga plasmakoncentrationen var $14,8 \pm 8,6$ ng/ml som uppnåddes (t_{\max}) i genomsnitt efter $7,25 \pm 1,04$ timmar och AUC var i genomsnitt $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml \times h (dag 1–21).

Lidokain:

Farmakokinetiken för absorptionen av lidokain från en led har undersökts utgående från rapporterade maximala plasmakoncentrationer (C_{\max}) hos patienter som fick lidokain som en intra-artikulär bolusinjektion i samband med knäartroskopi. C_{\max} var 2,18 mikrogram/ml (i serum) 1 timme och 0,63 mikrogram/ml (i plasma) 0,5 timmar efter administrering av lidokain vid doser 7 mg/kg respektive 400 mg. Andra rapporterade C_{\max} i serum var 0,69 mikrogram/ml 5 minuter och 0,278 mikrogram/ml 2 timmar efter administrering av 25 ml 1 % lidokain respektive 20 ml 1,5 % lidokain.

Farmakokinetiken för lidokain vid intrabursal eller intracystisk administrering är inte känd.

Distribution

Metylprednisolon:

Metylprednisolon distribueras ut i vävnader i stor omfattning, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjölk. Distributionsvolym är cirka 1,4 l/kg. Plasmaproteinbindningen av metylprednisolon är cirka 77 % hos människa.

Lidokain:

Plasmaproteinbindningen av lidokain är koncentrationsberoende och bindningen minskar när plasmakoncentrationen ökar. Vid koncentrationer på 1–5 mikrogram/ml är 60–80% av lidokain proteinbundet i plasma. Bindningsgraden är också beroende av plasmakoncentrationen av surt alfa-1-glykoprotein.

Vid steady-state har lidokain en distributionsvolym på 91 l.

Lidokain passerar placentan lätt och jämviktskoncentrationen av obundet läkemedel mellan modern och fostret uppnås snabbt. Eftersom plasmaproteinbindningsgraden hos foster är lägre än hos modern resulterar det i lägre total plasmakoncentration hos fostret.

Metabolism

Metylprednisolon:

Hos människa metaboliseras metylprednisolon i levern till inaktiva metaboliter, de viktigaste av dem är 20-alfa-hydroximetylprednisolon och 20-beta-hydroximetylprednisolon.

Metabolismen i levern sker i huvudsak via CYP3A4. För interaktioner baserade på CYP3A4-medierad metabolism, se avsnitt 4.5

Som många CYP3A4-substrat kan metylprednisolon fungera som substrat för den ATP-bindande ABC-bäraren p-glykoprotein. Detta kan vara av betydelse för distributionen i vävnader och interaktioner med sådana läkemedel som påverkas av p-glykoprotein.

Lidokain:

Lidokain metaboliseras huvudsakligen i levern. De huvudsakliga metaboliterna av lidokain är monoetylglycinylidid, glycinylidid, 2,6-dimetylanilin och 4-hydroxi-2,6-dimetylanilin. N-dealkyleringen av lidokain till monoetylglycinylidid anses medieras av både CYP1A2 och CYP3A4. Metaboliten 2,6-dimetylanilin omvandlas till 4-hydroxi-2,6-dimetylanilin av CYP2A6 och CYP2E1.

Eliminering

Metylprednisolon:

Halveringstiden för eliminering av metylprednisolon är 1,8–5,2 timmar och total clearance är cirka 5–6 ml/min/kg.

Lidokain:

Total clearance av lidokain i plasma efter intravenös bolusinjektion är 9–10 ml/min/kg.

Halveringstiden för eliminering av lidokain efter intravenös bolusinjektion är cirka 1,5–2 timmar.

De farmakologiska effekterna av monoetylglycinylidid och glycinylidid liknar lidokain men är mindre potenta. Halveringstiden för eliminering av monoetylglycinylidid är cirka 2,3 timmar och halveringstiden för eliminering av glycinylidid är cirka 10 timmar och metaboliterna kan ansamlas efter långvarig administrering.

Endast 3 % av lidokain utsöndras oförändrat via njurarna. Ungefär 73 % av lidokain utsöndras i urinen som metaboliten 4-hydroxi-2,6-dimetylanilin.

Särskilda patientgrupper

Metylprednisolon:

Inga studier om farmakokinetiken för metylprednisolon har utförts på särskilda patientgrupper.

Lidokain:

Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion kan halveringstiden för lidokain efter intravenös administrering bli 3 gånger längre. Det finns ingen information om farmakokinetiken för lidokain vid nedsatt leverfunktion efter intra-artikulär, intrabursal och intracystisk administrering.

Nedsatt njurfunktion

Lindrigt eller medelsvårt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–60 ml/min) påverkar inte farmakokinetiken för lidokain men efter intravenös administrering kan det ske ansamling av lidokainmetaboliten, glycinylidid, i kroppen. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) minskar total clearance av lidokain ungefär till hälften och halveringstiden ungefär fördubblas. Då tilltar ansamlingen av lidokainmetaboliten, glycinylidid, i kroppen.

Ingen signifikant förändring skedde i farmakokinetiken för lidokain och dess huvudsakliga metabolit, monoetylglycinylidid hos hemodialyspatienter som fick lidokain intravenöst.

Det finns ingen information om farmakokinetiken för lidokain vid njurfunktionsstörning efter intra-artikulär, intrabursal och intracystisk administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metylprednisolon

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några oväntade risker. Toxicitet som konstaterats i studier med upprepad dosering är sådan som kan förväntas efter kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

Karcinogenicitet:

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt i karcinogenicitetsstudier på gnagare. Varierande resultat har erhållits med andra glukokortikoider då karcinogenicitet har testats på möss och råttor. Enligt publicerade data kan liknande glukokortikoider i dricksvatten, såsom budesonid, prednisolon och triamcinolonacetonid, öka frekvensen för leveradenom och -karcinom hos hanrättor. Dessa tumörögen effekter förekom vid mindre doser (mg/m^2) än de typiska kliniska doserna.

Mutagenicitet:

Gentoxicitet av metylprednisolon har inte utvärderats formellt. Metylprednisolonsulfonat som strukturellt liknar metylprednisolon hade emellertid ingen mutagen effekt med eller utan metabol aktivering på stammar av *Salmonella typhimurium* (250–2 000 mikrogram/skål). Ingen mutagen effekt förekom heller i genmutationsstudier med däggdjursceller då ovarieceller (2 000–10 000 mikrog/ml) från kinesisk hamster användes. Metylprednisolonsuleptanat orsakade ingen oprogrammerad DNA-syntes i primära leverceller från råttor vid doser om 5–1 000 mikrog/ml. En genomgång av publicerade data pekar dessutom på att prednisolons farnesylat (PNF) som strukturellt liknar metylprednisolon inte hade någon mutagen effekt med eller utan metabol aktivering på stammar av *Salmonella typhimurium* eller *Escherichia coli* (312–5 000 mikrogram/skål). I fibroblastcellinje från kinesisk hamster orsakade PNF en liten ökning i frekvensen för kromosomavvikelse vid högsta testade koncentration (med metabol aktivering, 1 500 mikrogram/ml).

Reproduktionstoxicitet:

Kortikosteroider har visats orsaka nedsatt fertilitet hos råttor. Hanrättor fick kortikosteron vid doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn genom subkutan injektion en gång dagligen i 6 veckor och parade sig sedan med obehandlade honor. Den högsta dosen minskades till 20 mg/kg/dygn efter dag 15. Mindre parningspluggar observerades vilket kan ha varit sekundärt till minskad vikt på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

Kortikosteroider har visats vara teratogena hos många arter när de ges i doser motsvarande den humana dosen. I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider, såsom metylprednisolon, visat sig öka förekomsten av missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar), embryo-/fosterdödlighet (t.ex. ökning av resorptioner) och intrauterin tillväxthämning.

Lidokain

Karcinogenicitet:

Långtidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera karcinogenicitet av lidokain.

En metabolit av lidokain, 2,6-xyloidin, har visats vara karcinogen hos råttor med okänd klinisk betydelse vad gäller kortvarig/intermittent användning av lidokain som lokalanestetikum.

Mutagenicitet

Gentoxicitetstester med lidokain gav ingen evidens för mutagenicitet. En metabolit av lidokain, 2,6-xylydin, visade svag gentoxisk potential *in vitro* och *in vivo*.

Reproduktionstoxicitet:

En studie har genomförts på han- respektive honråttor som administrerades 30 mg/kg kroppsvikt lidokain oralt dagligen i 8 månader. Under denna period genomfördes 3 parningar och reproduktiva parametrar analyserades för varje dräktighet samt avkommans utveckling fram till avvänjning. Inga effekter på reproduktionen kunde påvisas.

Metylprednisolon + lidokain

Karcinogenicitet:

Långtidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera karcinogenicitet.

Vid intraperitoneal administrering av lidokain till vita möss var LD₅₀ 126 mg/kg (± 4,6 mg/kg).

Förbehandling av dessa möss med metylprednisolondoser upp till 0,5 mg/kg hade ingen signifikant effekt på akut toxicitet av lidokain.

I studier undersöktes akut intra-artikulär irritation under 4 dygn efter administrering av en 0,25 ml injektion antingen med metylprednisolonacetat och lidokain i kombination, endast metylprednisolonacetat eller koksaltlösning till vita kaniner. Ingen av dessa orsakade signifikanta avvikelser i synovialvätskan, synovialhinnan eller på ledytan.

I en 6 veckor lång parenteral toxicitetsstudie på råttor undersöktes systemisk subakut toxicitet av kombinationen metylprednisolon och lidokain. Inga andra fynd observerades utöver de som hörde samman med kombinationens kortikosteroidkomponent. Inte heller några histologiska förändringar observerades hos de djur som antingen fick bara metylprednisolon eller lidokain.

Mutagenicitet

Gentoxicitetsstudier har inte utförts med kombinationen metylprednisolon och lidokain (se information om gentoxicitet för de enskilda substanserna ovan).

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionstoxicitetsstudier har inte utförts med kombinationen metylprednisolon och lidokain (se information om reproduktionstoxicitet för de enskilda substanserna ovan).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 3350

Bensylalkohol (E1519)

Natriumklorid

Myristyl- γ -pikolinklorid

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Pga. eventuella fysikaliska inkompatibiliteter får steril Depo-Medrol cum Lidocain (metylprednisolonacetat) inte spädas eller blandas med andra lösningar.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas: 1 ml och 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska inte användas efter att hållbarhetstiden gått ut. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9607

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 januari 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 26 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.2.2022