

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 metyyliprednisolonasetaattia ja
10 mg lidokaiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi 8,7 mg/ml, natriumkloridi 6,5 mg/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 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 (metyyliprednisolonasetaatti) 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 lääkeannos 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 annokset ovat ohjeellisia:

Nivelen koko	Esimerkki	Annos
--------------	-----------	-------

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. Tässä voi käyttää prokaiinia. 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 suonia 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 injektionesteen sekoittumista nivelvoiteeseen edistää liikuttelemalla niveltä varovasti pari kertaa. Peitä pistokohta pienellä steriilitaitoksella.

Injektion voi antaa polvi-, nilkka-, ranne-, kyynärpää-, olkapää-, sormi-, varvas- ja lonkkaniveliin. 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. Injektiosta niveltä ympäröivään kudokseen on vain vähän tai ei lainkaan hyötyä. Jos onnistuneesta injektioista (varmistettu nivelnesteen aspiraatiolla) huolimatta hoito epäonnistuu, ovat uusintainjektiot 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 pakenemisen varalta.

Jos potilaalle annetaan ennen Depo-Medrol cum Lidocain -injektiota paikallispuudutus, on puudutusaineen tuotetietoihin tutustuttava huolellisesti ja noudatettava kaikkia varotoimia.

Bursiitti, ganglioniitti, tendiniitti, epikondyliitti. Tendiniitin ja tenosynoviitin kaltaisten tilojen hoidossa on oltava erityisen huolellinen ihon aseptiikassa ja injisoitava injektioneste mieluummin jännekalvoon kuin itse jänteeseen. Jänne- ja limapussivammojen hoitoon tarvittava annos on hoidettavan tilan mukaan 4 - 30 mg (0,1 - 0,75 ml). Uusiutuvisissa 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 metyyliprednisolonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä lidokaiinille tai muille amidityyppisille puudutteille
- intratekaalisesti annosteltuna
- epiduraalisesti annosteltuna
- laskimoon annosteltuna.

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 fulminantia 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 sepsissä sokissa on ollut kiistanalainen, ja ensimmäisissä tutkimuksissa onkin raportoitu sekä suotuisia että haitallisia vaikutuksia. Myöhemmin on ehdotettu, että kortikosteroidilisä olisi hyödyllinen todetussa sepsissä sokissa, johon liittyy lisämunaisten vajaatoiminta. Niiden rutiinikäyttöä sepsissä 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 vasopressoriinriippuvaisesta sepsisestä 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-aivolisäke-lisämunuaisakselin 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 keskeyttäessä glukokortikoidien käyttö äkillisesti. Tämän oireyhtymän oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, hilseily, lihaskipu, painonlasku ja/tai hypotensio. Näiden vaikutusten on ajateltu johtuvan enemmänkin 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 metyyliiprednisoloni, 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 suuriannoksen pitkäaikaikäiskäytön 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 hoitjaksoja 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 antikolinergihoidoa, kuten neuromuskulaarisia salpaajia (esim. pankuronia). Tämä akuutti myopatia on tyypiltään yleistynyt, se voi kohdistua silmä- tai hengityslihakseen ja johtaa jopa neliraajahalvaukseen. 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 lisättävä 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. Keskokset ja alipainoiset vastasyntyneet saattavat olla herkempiä bentsyylialkoholin toksisuudelle.

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)

Asetyylisalisyylihappoa (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.

Depo-Medrol cum Lidocainin anto lihakseen ei tuo ylimääräistä lisäetua. 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 niveleen ei pidä injisoida steroideja. Kortikosteroideja ei pidä injisoida epästabiileihin niveliin.

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 perusaineessa. 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.

Kun injektio annetaan nivelonteloon ja lihakseen, pistotekniikan on oltava sellainen, että vältetään injektio tai vuoto ihoon. 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 päättyy kohteeseensa.

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

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyylijprednisoloni 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 metyylijprednisolonin, pitoisuutta veressä. Käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4:n estäjää metyylijprednisolonin 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 metyylijprednisolonin annostuksen lisäämistä toivotun hoitovasteen saavuttamiseksi (Taulukko 2).

CYP3A4:n substraatit: Käytettäessä myös toista CYP3A4:n substraattia tämä voi vaikuttaa metyylijprednisolonin 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: Metyylijprednisolonin käyttöön liittyvät muut yhteisvaikutukset ja vaikutukset on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa 2.

Taulukko 2. Metyylijprednisolonin 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 metyylijprednisolonilla on potentiaalinen kiihdyttävä vaikutus isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.
Antibiootti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusioija
Antikoagulantit (oraaliset)	Metyylijprednisolonin 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 indusioija (ja substraatti)
Kouristuksia estävät lääkkeet - fenobarbitaali - fenytoiini	CYP3A4:n indusioijat

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
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 lääkkeitä (ks. lisätietoja kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, alaotsikon Luusto ja lihakset alta). 2) Kortikosteroideja käyttävillä potilailla on raportoitu pankurinin ja vekurinin hermo-lihasliitosjohtumisen eston antagonismia. Tämä yhteisvaikutus on odotettavissa, kun käytetään mitä tahansa kilpailevasti hermo-lihasjohtumista lamaavaa ainetta.
Antikoliiniesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliiniesteraasien 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-proteaasinestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteaasinestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat indusoida HIV-proteaasinestäjien metaboliaa, mikä voi johtaa plasman pitoisuuksien pienenemiseen.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjät
Aromataasientsyymien estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidi-indusoitu adrenaalin esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Kalsiuminestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyyliestradioli/ noretisteroni	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
GREIPPIMEHU	CYP3A4:n estäjä
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet - siklosporiini	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti) 1) Kun siklosporiinia ja metyyliiprednisolonia 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) Metyyliiprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet - syklofosfamidi - takrolimuusi	CYP3A4:n substraatit
Makrolidibakteerilääkkeet	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
- klaritromysiini - erytromysiini	
Makrolidibakteerilääkkeet - troleandomysiini	CYP3A4:n estäjä
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) - Aspirin (asetyylisalisyylihappo) suurina annoksina	1) Kun kortikosteroideja käytetään ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, gastrointestinaalisten verenvuotojen ja haavaumien riski voi kasvaa. 2) Metyyliprednisoloni voi lisätä suurina annoksina käytetyn asetyylisalisyylihapon puhdistumaa, mikä voi johtaa seerumin salisyalaattipitoisuuden pienenemiseen. Metyyliprednisolonihoidon keskeyttäminen voi johtaa seerumin salisyalaattipitoisuuden kasvuun, mikä saattaa lisätä salisyalaattitoksisuuden 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.

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.

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

Metyyliprednisolonasetaatti- ja lidokaiiniyhdistelmä

Koska metyyliprednisolonasetaatti- 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 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.

Metyyliprednisolonasetaatti- ja lidokaiiniyhdistelmä

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole systemaattisesti tutkittu.

Sellaiset haittavaikutukset kuten heitehuimaus, huimaus, näköhäiriöt ja väsymys ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos näitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto 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, tajunnanmenetys, sekavuustila, euforinen mieliala, vapina, uneliaisuus, tinnitus, kierto- ja kiertohuimaus, oksentelu ja ahdistuneisuus.

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

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Opportunistinen infektio ^e , infektio ^e , peritoniitti ^{c,e}
Veri ja imukudos	Leukosytoosi ^e
Immuunijärjestelmä	Lääkeyliherkkyys ^e , anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio ^e
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 , insuliinin (tai diabeetikoilla suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tarpeen lisääntyminen ^{a,e} , lipomatoosi ^e , ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painon nousuun) ^e
Psyykkiset 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 papilledema [hyvälaatuinen kallonsisäisen paineen nousu]) ^e , tajunnan menetys ^d , kouristuskohaukset, 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 , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sille alttiilla 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
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 ^e , oksentelu ^d
Iho ja ihonalainen kudos	Angioedeema ^e , hirsutismi ^e , petekia ^e , mustelmat ^e , ihon atrofia ^e , eryteema ^e , liikahikoilu ^e , ihon arpijuovat ^e , ihottuma ^e , kutina ^e , urtikaria, akne ^e , ihon hyperpigmentaatio ^e , ihon hypopigmentaatio ^e , iholeesio ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkös ^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 haitat	Steriili 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 ^c , suurentuneet veren alkalisen fosfataasin arvot ^c , ureapitoisuuden lisääntyminen veressä ^e , ihotestireaktioiden heikkeneminen ^{a,e}
Vammat ja myrkytykset	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 ruoansulatuskanavan häiriöstä kuten maha-suolikanavan puhkeamasta, tukoksesta tai haimatulehduksesta (ks. kohta 4.4).

^d Raportoitu vain lidokaiinilla.

^e Raportoitu vain metyyliiprednisoloniaasetaatilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Metyyliiprednisoloni

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.

Metyyliiprednisoloni voidaan dialysoida.

Lidokaiini

Lidokaiinin yliannostus voi aiheuttaa ohimenevän keskushermoston stimulaation, johon liittyviä varhaisia oireita ovat: haukottelu, levottomuus, heitehuimaus, pahoinvointi, dysartria, ataksia, kuulo- ja näköhäiriöt. Keskivahvassa intoksikaatiossa voi ilmetä myös lihasten nykimistä ja kouristuksia ja näiden jälkeen voi seurata tajuttomuus, hengityslama ja kooma. Heikentyneen sydänlihaksen supistuvuuden ja viivästyneen impulssien johtumisen seurauksena hyvin vakavassa intoksikaatiossa voidaan odottaa veranpaineen laskua ja kardiovaskulaarinen kollapsi, jota seuraa totaaliblokki ja sydänpysähdys. Hoito on oireenmukaista. Kouristuksia voidaan tarvittaessa hoitaa diatsepaamilla, hengityslamaa hengityksen tukemisella. Matalaa verenpainetta voidaan kohottaa nesteiden annolla ja dopamiinilla. Sydänpysähdysten yhteydessä voidaan antaa adrenaliinia ja asentaa tarvittaessa tilapäinen tahdistin.

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 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Metyyliiprednisoloni:

Metyyliiprednisoloniaasettiin farmakokinetiikkaa 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 farmakokinetiikkaa on tutkittu raportoitujen plasman huippupitoisuusarvojen ($C_{\max}$) perusteella potilailla, joille lidokaiinia annettiin niveleen bolusinjektiona polviniveltähystyksen 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 farmakokinetiikasta intrabursaalisesti 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

Metyyliiprednisoloni:

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 monoetyyliyglysiiniksyliididi, glysiiniksyliididi, 2,6-dimetyylianiini ja 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiini. Lidokaiinin N-dealkylaatio monoetyyliyglysiiniksyliidiksi oletetaan tapahtuvan sekä CYP1A2-entsyymin että CYP3A4-entsyymin välityksellä. Metaboliitti 2,6-dimetyylianiini muuttuu 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiniksi CYP2A6-entsyymin ja CYP2E1-entsyymin välityksellä.

Eliminaatio

Metyyliiprednisoloni:

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

Lidokaiini:

Lidokaiinin kokonaisplasmahuuhtuma laskimoon annetun bolusinjektion jälkeen on 9 - 10 ml/min/kg.

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

Monoetyyliyglysiiniksyliididin ja glysiiniksyliididin farmakologiset vaikutukset ovat samankaltaisia mutta heikompia kuin lidokaiinin. Monoetyyliyglysiiniksyliididin eliminaation puoliintumisaika on noin 2,3 tuntia ja glysiiniksyliididin 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-dimetyylianiinimetaboliittina.

Erityispotilasryhmät

Metyyliiprednisoloni:

Tutkimuksia metyyliiprednisolonin farmakokinetiikasta ei ole tehty erityispotilasryhmillä.

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, glysiiniksyliididin, 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, glysiinioksyliididin, keraantyminen elimistöön lisääntyy.

Lidokaiinin ja sen päämetaboliitin, monoetyylyglysiinioksyliididin, 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 triamsinoloniaasetonidi, voivat kuitenkin lisätä maksa-adenooman ja -karsinooman esiintymistiheyttä urosrotilla. Nämä tuumorigeeniset vaikutukset ilmaantuivat tyypillisiä kliinisiä annoksia pienemmillä annoksilla (mg/m^2).

Mutageenisuus:

Metyyliprednisolonin genotoksisuutta ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu.

Metyyliprednisolonisulfonaatilla, joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliprednisoloni, 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 metyyliprednisoloni, 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{vrk}$ 6 viikon ajan, minkä jälkeen ne paritettiin naaraiden kanssa, jotka eivät olleet saaneet kortikosteronia. Korkeinta annosta pienennettiin 15. päivän jälkeen 20 $\text{mg}/\text{kg}/\text{vrk}$. Tutkimuksessa havaittiin parittelutulppien pienenemistä, joka saattoi olla seurausta lisäsukurauhasen alentuneesta painosta. Implantoituneiden ja elävien sikiöiden määrä väheni.

Kortikosteroidien on osoitettu olevan teratogeenisiä monille lajeille, kun niitä on annettu ihmisen annosta vastaavia määriä. Eläinten lisääntymistutkimuksissa glukokortikoidien, kuten metyyliprednisolonin, 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.

Metyyliprednisoloni + lidokaiini

Karsinogeenisuus:

Karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia eläimillä.

Annettaessa lidokaiinia intraperitoneaalisesti valkoisille hiirille sen LD₅₀ oli 126 mg/kg ($\pm$ 4,6 mg/kg). Näiden hiirien esihoito jopa metyyliprednisoloniannoksilla 0,5 mg/kg asti ei merkitsevästi muuttanut lidokaiinin akuuttia toksisuutta.

Tutkimuksissa, joissa annettiin valkoisille kaniineille 0,25 ml:n injektio joko metyyliprednisoloniasetaattia ja lidokaiinia yhdessä, metyyliprednisoloniasetaattia 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 metyyliprednisoloni- 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 metyyliprednisolonilla tai lidokaiinilla yksinään.

Mutageenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 3350

Bentsyylialkoholi
Natriumkloridi
Myristyyli- γ -pikoliinikloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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 valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9607

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.7.2018