

## 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 metyyliprednisoloniasetaattia 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 (metyyliprednisoloniasetaatti) 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 määrätty 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 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 nivelrakkoon, 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 kortikosteroideja 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 hoitokurrit (5–11 vuorokautta) matalilla kortikosteroidiannoksilla voivat vähentää etenkin vasopressoririippuvaisesta 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-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 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 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 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. Yhdistelmähoitossa 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 hengitysilihaksiin ja johtaa jopa nelirajahalvaukseen. Kreatiininikinaasiarvot voivat suurentua. Kliininen paraneminen tai toipuminen voi kestää viikoista vuosiin.

Pitkäaikaisen suuriannoksen 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. Keskokset 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).

Asetyyliisalisyylihappoa (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.

Nivelneeste 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 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.

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 tarkoitetun 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, idiosynkراسiasta 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. Pediatriiset 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 pediatriisilla 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 lääkemuoja 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 lääkemuoja 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. Metyyliprednisolonin 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 metyyliiprednisolonilla on potentiaalinen kiihdyttävä vaikutus isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.
Antibiootti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusoija
Antikoagulantit (oraaliset)	Metyyliprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on raportoitu sekä lisääntyneitä että vähentyneitä antikoagulanttivaikutuksia. Siksi verenhyytymisarvoja 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.
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-proteasainestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteasainestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat indusoida HIV-proteasainestäjien metaboliaa, mikä voi johtaa plasman pitoisuuksien pienenemiseen.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjät
Aromataasientsyymien estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidi-indusoi adrenaalin esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Kalsiuminestäjät	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
- diltiatseemi	
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyyliestradioli/ 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 (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 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 plasmaan 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 paikallisuudutteita 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

### Metyylijprednisoloni

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.

### Metyylijprednisoloniasetaatti- ja lidokaiiniyhdistelmä

Koska metyylijprednisoloniasetaatti- 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.

### Bentsyylijalkoholi

Depo-Medrol cum Lidocain sisältää säilytysaineena bentsyylijalkoholia.

Bentsyylijalkoholi voi läpäistä istukan (ks. kohta 4.4).

## Imetys

### Metyylijprednisoloni

Kortikosteroidit erittyvät äidinmaitoon.

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

### Lidokaiini

Lidokaiini erittyy äidinmaitoon.

### Metyylijprednisoloniasetaatti- ja lidokaiiniyhdistelmä

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

### Bentsyylijalkoholi

Depo-Medrol cum Lidocain sisältää säilytysaineena bentsyylijalkoholia (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 liikkeiden ja liikkeiden 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

### 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, kiertoahuimaus, 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, kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt.

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

Lidokaiinin haittavaikutukset ovat muiden paikallispuudutteiden tavoin harvinaisia ja johtuvat tavallisesti tahattoman suoneen injisoinnin, yliannoksen tai erittäin suonittuneilla alueilla nopean imeytymisen aiheuttamasta pitoisuuden suurenemisesta plasmassa tai ne voivat johtua yliherkkyydestä, idiosynkراسiasta tai joidenkin potilaiden vähentyneestä sietokyvystä. Systeminen toksisuus kohdistuu pääasiassa keskushermostoon ja/tai kardiovaskulaarijärjestelmään. Systemisen toksisuuden neurologisia oireita ovat mm. huimaus tai pyöräytys, hermostuneisuus, vapina, suun ympäröivien parestesiat, kielen tunnottomuus, uneliaisuus, kouristukset, kooma. Kardiovaskulaariset reaktiot ovat lamaavia ja voivat ilmetä hypotensiona, bradykardiana, sydänlihaskivut, sydämen rytmihäiriöinä ja mahdollisesti sydänpysähdyksenä tai verenkierron romahtamisena. Lidokaiinitoksisuuden oireita voivat olla näön sumeneminen, kahtena näkeminen ja tilapäinen sokeus.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
Infektiot	Opportunistinen infektio <sup>e</sup> , infektio <sup>e</sup> , peritoniitti <sup>c,e</sup>
Veri ja imukudos	Leukosytoosi <sup>e</sup>
Immuunijärjestelmä	Lääkeyliherkkyys, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
Umpieritys	Cushingin tautia muistuttava tila <sup>e</sup> , hypopituitarismi <sup>e</sup> , steroidien vieroitusoireyhtymä <sup>e</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Metabolinen asidoosi <sup>e</sup> , natriumretentio <sup>e</sup> , nesterentio <sup>e</sup> , hypokaleeminen alkaloosi <sup>e</sup> , dyslipidemia <sup>e</sup> , heikentynyt glukoosin sietokyky <sup>e</sup> , insuliinin (tai diabeetikoilla suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tarpeen lisääntyminen <sup>a,e</sup> , lipomatoosi <sup>e</sup> , ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painon nousuun) <sup>e</sup>
Psyykkiset häiriöt	Affektiiviset häiriöt <sup>e</sup> (mukaan lukien masentuneisuus <sup>e</sup> , euforinen mieliala, mielialan horjuvuus <sup>e</sup> , psyykinen riippuvuus <sup>e</sup> ja itsemurha-

	ajatukset <sup>e</sup> ), psykoottiset häiriöt <sup>e</sup> (mukaan lukien mania <sup>e</sup> , harhaluulot <sup>e</sup> , hallusinaatiot <sup>e</sup> ja skitsofrenia <sup>e</sup> ), mielenterveyden häiriöt <sup>e</sup> , persoonallisuuden muutos <sup>e</sup> , sekavuustila, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut <sup>e</sup> , epänormaali käytös <sup>e</sup> , unettomuus <sup>e</sup> , ärtyvyys <sup>e</sup> , jännittyneisyys <sup>d</sup>
Hermosto	Epiduraalinen lipomatoosi <sup>e</sup> , kallonsisäisen paineen kohoaminen (johon liittyy papilledeema [hyvälaatuinen kallonsisäisen paineen nousu]) <sup>e</sup> , tajunnan menetys <sup>d</sup> ; kouristuskohtaukset, amnesia <sup>e</sup> , kognitiivinen häiriö <sup>e</sup> , vapina <sup>d</sup> , uneliaisuus <sup>d</sup> , hypoestesia <sup>d</sup> , heitehuimaus, päänsärky <sup>e</sup>
Silmät	Korioretinopatia <sup>e</sup> , kaihi <sup>e</sup> , glaukooma <sup>e</sup> , silmien ulospullistuminen <sup>e</sup> , diplopia <sup>d</sup> , näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus <sup>e</sup> , tinnitus <sup>d</sup>
Sydän	Sydänpysähdys <sup>d</sup> , sydämen rytmihäiriöt <sup>d</sup> , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sille alttiilla potilailla) <sup>e</sup> , bradykardia <sup>d</sup>
Verisuonisto	Verenkierron kollapsi <sup>d</sup> , tromboosi <sup>e</sup> , hypertensio <sup>e</sup> , hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Hengityksen pysähtyminen <sup>d</sup> , hengityslama <sup>d</sup> , keuhkoembolia <sup>e</sup> , hikka <sup>e</sup> , bronkospasmi <sup>d</sup> , hengenahdistus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Peptinen haava <sup>b,e</sup> , suolen perforaatio <sup>e</sup> , mahaverenvuoto <sup>e</sup> , haimatulehdus <sup>e</sup> , haavainen ruokatorvitulehdus <sup>e</sup> , ruokatorvitulehdus <sup>e</sup> , vatsan turpoaminen <sup>e</sup> , vatsakipu <sup>e</sup> , ripuli <sup>e</sup> , dyspepsia <sup>e</sup> , pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	Angioedeema, kasvojen turvotus <sup>d</sup> , hirsutismi <sup>e</sup> , petekia <sup>e</sup> , mustelmat <sup>e</sup> , ihon atrofia <sup>e</sup> , eryteema <sup>e</sup> , liikkahikoilu <sup>e</sup> , ihon arpijuovat <sup>e</sup> , ihottuma, kutina <sup>e</sup> , urtikaria, akne <sup>e</sup> , ihon hyperpigmentaatio <sup>e</sup> , ihon hypopigmentaatio <sup>e</sup> , iholeesio <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkös <sup>e</sup> , myalgia <sup>e</sup> , myopatia <sup>e</sup> , lihasatrofia <sup>e</sup> , osteoporoosi <sup>e</sup> , osteonekroosi <sup>e</sup> , patologiset murtumat <sup>e</sup> , neuropaattinen artropatia <sup>e</sup> , nivelkipu <sup>e</sup> , kasvun hidastuminen <sup>e</sup> , lihasten nykiminen <sup>d</sup>
Munuaiset ja virtsatiet	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys <sup>e</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Steriili abskessi <sup>e</sup> , huonontunut haavojen paraneminen <sup>e</sup> , edeema <sup>d</sup> , perifeerinen edeema <sup>e</sup> , väsymys <sup>e</sup> , huonovointisuus <sup>e</sup> , ihoreaktiot antopaikassa <sup>e</sup> , paleleminen <sup>d</sup> , kuumuuden tunne <sup>d</sup>
Tutkimukset	Kohonnut silmänpaine <sup>e</sup> , heikentynyt hiilihydraattitoleranssi <sup>e</sup> , kaliumin määrän lasku veressä <sup>e</sup> , kalsiumin määrän lisääntyminen virtsassa <sup>e</sup> , suurentuneet alaniiniaminotransferaasin arvot (ALAT) <sup>e</sup> , suurentuneet aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvot <sup>e</sup> , suurentuneet veren alkalisen fosfataasin arvot <sup>e</sup> , ureapitoisuuden lisääntyminen veressä <sup>e</sup> , ihotestireaktioiden heikkeneminen <sup>a,e</sup>
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Selkärangan kompressiomurtuma <sup>e</sup> , jännerepeämä <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Ei MedDRAn mukainen termi

<sup>b</sup> Peptisen haavan puhkeama, peptisen haavan verenvuoto

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

<sup>d</sup> Raportoitu vain lidokaiinilla.

<sup>e</sup> Raportoitu vain metyyliprednisoloniasetaatilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 plasmaa tai laskimonsisäisellä nesteytyksellä. Jos verenkiertolama vaatii muuta tukihoitoa, 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:** metyyliprednisolonia sisältävät yhdistelmävalmisteet, **ATC-koodi:** H02BX01

#### Metyyliprednisoloni

Metyyliprednisoloni 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 metyyliprednisolonia ja lidokaiinia sisältävällä yhdistelmävalmisteella, mutta yksittäisillä komponenteilla, metyyliprednisolonilla ja lidokaiinilla, tehdyistä farmakokineettisistä tutkimuksista on tietoa saatavilla.

#### *Imeytyminen*

##### Metyyliprednisoloni:

Metyyliprednisoloniaasettiin 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 intrabursalisesti ja intrakystaalisesti annettuna ei ole tietoa.

#### *Jakautuminen*

##### Metyyliprednisoloni:

Metyyliprednisoloni jakautuu laajasti kudoksiin, läpäisee veri-aivoesteeseen ja erittyy äidinmaitoon. Sen ilmeinen jakautumistilavuus on noin 1,4 l/kg. Metyyliprednisolonin 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 monoetyyliiglysiiniksyliididi, glysiinieksyliididi, 2,6-dimetyylianiiliini ja 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliini. Lidokaiinin N-dealkylaatio monoetyyliiglysiiniksyliididiksi oletetaan tapahtuvan sekä CYP1A2-entsyymin että CYP3A4-entsyymin välityksellä. Metaboliitti 2,6-dimetyylianiiliini muuttuu 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliiniksi CYP2A6-entsyymin ja CYP2E1-entsyymin välityksellä.

### ***Eliminaatio***

#### Metyyliprednisoloni:

Metyyliiprednisolonin 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.

Monoetyyliiglysiiniksyliididin ja glysiinieksyliididin farmakologiset vaikutukset ovat samankaltaisia mutta heikompia kuin lidokaiinin. Monoetyyliiglysiiniksyliididin eliminaation puoliintumisaika on noin 2,3 tuntia ja glysiinieksyliididin 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-dimetyylianiiliinimetaboliittina.

### ***Erityispotilasryhmät***

#### Metyyliprednisoloni:

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, glysiiniiksyliididin, 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, glysiiniiksyliididin, kerääntyminen elimistöön lisääntyy.

Lidokaiinin ja sen päämetaboliitin, monoetyyliglysiiniiksyliididin, 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:

Metyyliprednisolonია 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<sup>2</sup>).

#### 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 nisäkäsolutjen geenimutaatiotutkimuksessa, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (2 000–10 000 mikrog/ml). Metyyliprednisolonisuleptanaatti ei aiheuttanut ohjelmoimatonta DNA-synteesiä rotan primaarimakasoluissa 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 pienemistä, joka saattoi olla seurausta lisäkurauhasen 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 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.

## **Metyyliprednisoloni + lidokaiini**

### Karsinogeenisuus:

Karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia eläimillä.

Annettaessa lidokaiinia intraperitoneaalisesti valkoisille hiirille sen LD<sub>50</sub> 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 (E1519)  
Natriumkloridi  
Myristyyli- $\gamma$ -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 pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lasinen injektiopullo: 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