

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

#### Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension

*Läkemedlets utseende:* Vit, mjölkaktig suspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

**Produkten är inte avsedd för intravenös injektion eller infusion.**

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

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

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

## Intra-artikulär användning

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

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

Doseringen metylprednisolon i följande tabell är riktgivande:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 4.3 Kontraindikationer

Depo-Medrol cum Lidocain är kontraindicerat

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

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### **Immunsuppressiva effekter/benägenhet för infektioner**

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

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

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

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

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

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

### **Effekter på immunsystemet**

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

### **Effekter på endokrina systemet**

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

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

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

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

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

### **Metabolism och nutrition**

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

### **Psykiska störningar**

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

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

Patienter och/eller deras vårdgivare ska vara medvetna om eventuella psykiska effekter som kan uppkomma vid minskning av dosen av systemiska steroider eller genast efter utsättning av dessa.

### **Effekter på nervsystemet**

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har haft krampanfall.

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

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

### **Effekter på ögonen**

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

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

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

### **Effekter på hjärtat**

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

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

### **Effekter på blodkärl**

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

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har hypertension.

### **Effekter på magtarmkanalen**

Stora kortikosteroiddoser kan leda till akut pankreatit.

Det råder ingen enighet om det är just kortikosteroider som orsakar peptiska ulkus under behandlingen. Behandling med glukokortikoider kan dock dölja symtomen på peptiska ulkus och då kan perforation eller blödning uppstå utan avsevärd smärta. Behandling med glukokortikoider kan dölja tecken och symtom på peritonit eller andra störningar i magtarmkanalen, såsom perforation i magtarmkanalen,

oklusion eller pankreatit. Vid kombinationsbehandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel är risken för utveckling av ulkus i magtarmkanalen förhöjd.

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

### **Effekter på lever och gallvägar**

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

### **Effekter på muskuloskeletala systemet**

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

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

### **Störningar i njurar och urinvägar**

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

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har nedsatt njurfunktion.

### **Undersökningar**

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

### **Skador och förgiftningar**

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

### ***Pediatrik population***

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

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

Stora kortikosteroiddoser kan orsaka pankreatit hos barn.

### **Övrig information**

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

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

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

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

*Följande ytterligare försiktighetsåtgärder i samband med parenterala kortikosteroider:*

Kortikosteroidinjektion i ledhålan kan ha både systemiska och lokala effekter.

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

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

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

Aseptisk teknik är nödvändig för att undvika infektioner och kontamination.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Särskilda försiktighetsåtgärder avseende användning av lidokain för lokalbedövning**

Återupplivningshjälpmedel ska finnas tillgängliga vid administrering av lokalbedövningsmedel, som det lidokain som ingår i injektionslösningen med metylprednisolon och lidokain. Lokalbedövning kan i vissa fall förknippas med allvarliga biverkningar, oavsett vilket lokalbedövningsmedel som används. Vanligen är det ett resultat av förhöjda plasmakoncentrationer på grund av oavsiktlig intravaskulär injektion, överdosering eller snabb absorption från områden med hög kärltäthet. Det kan även vara ett resultat av en överkänslighet, idiosynkrasi eller minskad tolerans från patientens sida. Systemisk toxicitet involverar huvudsakligen centrala nervsystemet och/eller det kardiovaskulära systemet (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Liksom andra lokalbedövningsmedel ska lidokain användas med försiktighet till patienter med epilepsi, myasthenia gravis, störningar i retledningen i hjärtat, kongestiv hjärtsvikt, hypovolemi och bradykardi. Barn och äldre eller försvagade patienter behöver mindre doser som motsvarar ålder och fysisk status.

### **Information om hjälpämnen**

#### *Bensylalkohol*

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

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



## Natrium

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

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

#### Metylprednisolon

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

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

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

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

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

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

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans	Interaktion/Effekt
Antibakteriellt läkemedel - isoniazid	CYP3A4-hämmare. Dessutom kan metylprednisolon eventuellt orsaka snabbare acetylering och clearance av isoniazid.
Antibiotikum, tuberkulosläkemedel - rifampicin	CYP3A4-inducerare
Antikoagulantia (orala)	Metylprednisolons effekt på orala antikoagulantia varierar. Vid samtidig administrering av antikoagulantia och kortikosteroider har både ökad och minskad antikoagulantiaeffekt rapporterats. Därför ska blodkoagulationsvärden övervakas för att upprätthålla önskad antikoagulantiaeffekt.
Antikonvulsiva medel - karbamazepin	CYP3A4-inducerare (och -substrat)
Antikonvulsiva medel - fenobarbital	CYP3A4-inducerare

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans	Interaktion/Effekt
- fenytoin	
Antikolinerga medel - medel som dämpar neuromuskulär transmission	Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinerga medel. 1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser av kortikosteroider och antikolinerga medel, såsom medel som dämpar neuromuskulär transmission (ytterligare information, se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet, underrubrik Effekter på muskuloskeletala systemet). 2) Antagonism mot neuromuskulär blockad av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som tar kortikosteroider. Denna interaktion kan förväntas då vilket som helst kompetitivt medel som dämpar neuromuskulär transmission används.
Antikolinesteras	Steroider kan minska effekten av antikolinesteras vid myasthenia gravis.
Diabetesläkemedel	Eftersom kortikosteroider kan höja blodsockerkoncentrationen kan dosen av diabetesläkemedel behöva justeras.
Antiemetika - aprepitant - fosaprepitant	CYP3A4-hämmare och -substrat
Antimykotikum - itrakonazol - ketokonazol	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Virusläkemedel - HIV-proteashämmare	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Proteashämmare, t.ex. indinavir och ritonavir, kan öka plasmakoncentrationen av kortikosteroider. 2) Kortikosteroider kan inducera metabolism av HIV-proteashämmare vilket kan leda till minskade plasmakoncentrationer.
Farmakokinetiska förstärkare - kobicistat	CYP3A4-hämmare
Aromatashämmare - aminoglutetimid	Aminoglutetimidinducerad adrenal hämning kan förvärra endokrina förändringar orsakade av glukokortikoidbehandling.
Kalciumhämmare - diltiazem	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Preventivmedel (orala) - etinylestradiol/ noretisteron	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
GRAPEFRUKTJUICE	CYP3A4-hämmare
Immunsuppressiva medel - ciklosporin	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Vid samtidig användning av ciklosporin och metylprednisolon hämmas deras ömsesidiga metabolism och då kan plasmakoncentrationen av någotdera eller båda läkemedlen öka. Därför kan biverkningar som förekommer då dessa läkemedel administreras som monoterapi lättare uppstå vid kombinationsbehandling. 2) Kramper har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och ciklosporin.

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans	Interaktion/Effekt
Immunsuppressiva medel - cyklofosfamid - takrolimus	CYP3A4-substrat
Makrolidantibiotika - klaritromycin - erytromycin	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Makrolidantibiotika - troleandomycin	CYP3A4-hämmare
Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) - Aspirin (acetylsalicylsyra) vid höga doser	1) Då kortikosteroider används med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel ökar risken för gastrointestinala blödningar och ulkus. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av höga doser av acetylsalicylsyra vilket kan leda till minskad salicylatkoncentration i serum. Avbrytande av behandling med metylprednisolon kan leda till ökad salicylatkoncentration i serum vilket kan öka risken för salicylattoxicitet.
Kaliumsänkande medel	Då kortikosteroider ges samtidigt med kaliumsänkande medel (såsom diuretika) ska patienter övervakas noga avseende utveckling av hypokalemi. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig behandling med amfotericin B, xantener eller beta-2-agonister.

## Lidokain

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertilitet

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

### Graviditet

#### Metylprednisolon

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

Kortikosteroider passerar placentan lätt.

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

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

#### Lidokain

Lidokain passerar placentan lätt.

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

#### Kombinationen metylprednisolonacetat och lidokain

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

Kortikosteroiders effekter på förlossning är inte kända.

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

#### Bensylalkohol

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

#### Amning

##### Metylprednisolon

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk.

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

##### Lidokain

Lidokain utsöndras i bröstmjolk.

##### Kombinationen metylprednisolonacetat och lidokain

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

##### Bensylalkohol

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

Sådana biverkningar som svindel, yrsel, synstörningar och trötthet är möjliga i samband med användning av kortikosteroider och tillfällig försämring av rörlighet och koordination kan uppstå på grund av lidokains lokalbedövningseffekt. När poliklinisk anestesi påverkar områden i kroppen som är

involverade vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska patienten uppmanas att undvika dessa aktiviteter tills den normala funktionen är helt återställd.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b> <b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).</b>
Infektioner och infestationer	Opportunistiska infektioner <sup>e</sup> , infektion <sup>e</sup> , peritonit <sup>c,e</sup>
Blodet och lymfsystemet	Leukocytos <sup>e</sup>
Immunsystemet	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	Tillstånd som liknar Cushings syndrom <sup>e</sup> , hypopituitarism <sup>e</sup> , steroidabstinenssyndrom <sup>e</sup>
Metabolism och nutrition	Metabolisk acidos <sup>e</sup> , natriumretention <sup>e</sup> , vätskeretention <sup>e</sup> , hypokalemisk alkalos <sup>e</sup> , dyslipidemi <sup>e</sup> , nedsatt glukostolerans <sup>e</sup> , ökat insulinbehov (eller hos diabetiker orala diabetesläkemedel) <sup>a,c</sup> , lipomatos <sup>e</sup> , ökad aptit (kan leda till viktuppgång) <sup>e</sup>
Psykiska störningar	Affektiva störningar <sup>e</sup> (inklusive depression <sup>e</sup> , euforisk sinnesstämning, affektlabilitet <sup>e</sup> , psykiskt beroende <sup>e</sup> och självmordstankar <sup>e</sup> ), psykotiska störningar <sup>e</sup> (inklusive mani <sup>e</sup> , vanföreställningar <sup>e</sup> , hallucinationer <sup>e</sup> och schizofreni <sup>e</sup> ), psykiska störningar <sup>e</sup> , personlighetsförändringar <sup>e</sup> , förvirringstillstånd, ångest, humörsvängningar <sup>e</sup> , onormalt beteende <sup>e</sup> , sömnlöshet <sup>e</sup> , irritabilitet <sup>e</sup> , nervositet <sup>d</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Epidural lipomatos <sup>e</sup> , ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign form av ökat intrakraniellt tryck] <sup>e</sup> , medvetslöshet <sup>d</sup> ;

	krampanfall, amnesi <sup>e</sup> , kognitiv störning <sup>e</sup> , darrning <sup>d</sup> , sömnhet <sup>d</sup> , hypoestesi <sup>d</sup> , svindel, huvudvärk <sup>e</sup>
Ögon	Korioretinopati <sup>e</sup> , katarakt <sup>e</sup> , glaukom <sup>e</sup> , exoftalmus <sup>e</sup> , diplopi <sup>d</sup> , dimsyn (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	Rotatorisk yrsel <sup>e</sup> , tinnitus <sup>d</sup>
Hjärtat	Hjärtstillestånd <sup>d</sup> , hjärtarytmier <sup>d</sup> , kongestiv hjärtsvikt (hos patienter med benägenhet för det) <sup>e</sup> , bradykardi <sup>d</sup>
Blodkärl	Cirkulationskollaps <sup>d</sup> , trombos <sup>e</sup> , hypertension <sup>e</sup> , hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andningsstillestånd <sup>d</sup> , andningsdepression <sup>d</sup> , lungemboli <sup>e</sup> , hicka <sup>e</sup> , bronkospasm <sup>d</sup> , dyspné <sup>d</sup>
Magtarmkanalen	Peptiskt ulkus <sup>b,e</sup> , tarmperforation <sup>e</sup> , gastrorragi <sup>e</sup> , pankreatit <sup>e</sup> , ulcerös esofagit <sup>e</sup> , esofagit <sup>e</sup> , svullen mage <sup>e</sup> , buksmärtor <sup>e</sup> , diarré <sup>e</sup> , dyspepsi <sup>e</sup> , illamående, kräkningar <sup>d</sup>
Hud och subkutan vävnad	Angioödem, ansiktsödem <sup>d</sup> , hirsutism <sup>e</sup> , petekier <sup>e</sup> , blåmärken <sup>e</sup> , hudatrofi <sup>e</sup> , erytem <sup>e</sup> , hyperhidros <sup>e</sup> , strian <sup>e</sup> , utslag, klåda <sup>e</sup> , urtikaria, akne <sup>e</sup> , hyperpigmentering av huden <sup>e</sup> , hypopigmentering av huden <sup>e</sup> , hudlesion <sup>d</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet <sup>e</sup> , myalgi <sup>e</sup> , myopati <sup>e</sup> , muskelatrofi <sup>e</sup> , osteoporos <sup>e</sup> , osteonekros <sup>e</sup> , patologiska frakturer <sup>e</sup> , neuropatisk artropati <sup>e</sup> , artralgi <sup>e</sup> , nedsatt tillväxt <sup>e</sup> , muskelryckningar <sup>d</sup>
Njurar och urinvägar	Kris i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden menstruationscykel <sup>e</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Steril abscess <sup>e</sup> , försämrad läkning av slemhinnor <sup>e</sup> , ödem <sup>d</sup> , perifert ödem <sup>e</sup> , trötthet <sup>e</sup> , illamående <sup>e</sup> , hudreaktioner vid administreringsstället <sup>e</sup> , frusenhet <sup>d</sup> , värmekänsla <sup>d</sup>
Undersökningar	Ökat intraokulärt tryck <sup>e</sup> , nedsatt kolhydrattolerans <sup>e</sup> , nedsatt kaliumkoncentration i blodet <sup>e</sup> , ökad kalciumkoncentration i urinen <sup>e</sup> , förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) <sup>e</sup> , förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) <sup>e</sup> , förhöjt alkaliskt fosfat i blodet <sup>e</sup> , ökad ureakoncentration i blodet <sup>e</sup> , nedsatta hudtestreaktioner <sup>a,e</sup>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kompressionsfraktur i ryggraden <sup>e</sup> , senruptur <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Ingen MedDRA-term

<sup>b</sup> Perforation i peptiskt ulkus, blödning i peptiskt ulkus

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

<sup>d</sup> Har endast rapporterats för lidokain.

<sup>e</sup> Har endast rapporterats för metylprednisolonacetat.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Metylprednisolon

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

### Lidokain

#### Symtom på akut systemisk toxicitet

Vid CNS-toxicitet uppvisas symtom av ökande svårighetsgrad. Patienten kan inledningsvis uppvisa cirkumoral parestesi, domningar i tungan, svimningskänsla, hyperakusi och tinnitus. Synrubbningar och muskulär tremor eller muskelryckningar är allvarligare och föregår uppkomsten av generaliserade kramper. Dessa tecken får inte förväxlas med neurotiskt beteende. Medvetlöshet och generaliserade tonisk-kloniska kramper kan följa, vilket kan pågå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni inträffar kort efter kramperna på grund av den ökade muskelaktiviteten, tillsammans med störningar av patientens normala andning och förlust av luftväg. I svåra fall kan apné uppstå. Acidosis ökar lokalbedövningsmedlets toxiska effekter.

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

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

#### Behandling av akut toxicitet

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Metylprednisolon

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

#### Lidokain

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

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

#### *Absorption*

##### Metylprednisolon:

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

##### Lidokain:

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

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

#### *Distribution*

##### Metylprednisolon:

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

##### Lidokain:

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

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



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

### ***Metabolism***

#### Metylprednisolon:

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

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

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

#### Lidokain:

Lidokain metaboliseras huvudsakligen i levern. De huvudsakliga metaboliterna av lidokain är monoetylglycinylidid, glycinylidid, 2,6-dimetylanilin och 4-hydroxi-2,6-dimetylanilin.

N-dealkyleringen av lidokain till monoetylglycinylidid anses medieras av både CYP1A2 och CYP3A4. Metaboliten 2,6-dimetylanilin omvandlas till 4-hydroxi-2,6-dimetylanilin av CYP2A6 och CYP2E1.

### ***Eliminering***

#### Metylprednisolon:

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

#### Lidokain:

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

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

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

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

### ***Särskilda patientgrupper***

#### Metylprednisolon:

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

## Lidokain:

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

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

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

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### **Metylprednisolon**

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

### Karcinogenicitet:

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

### Mutagenicitet:

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

### Reproduktionstoxicitet:

Kortikosteroider har visats orsaka nedsatt fertilitet hos råttor. Hanråttor fick kortikosteron vid doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn genom subkutan injektion en gång dagligen i 6 veckor och parade sig sedan med obehandlade honor. Den högsta dosen minskades till 20 mg/kg/dygn efter dag 15. Mindre

parningspluggar observerades vilket kan ha varit sekundärt till minskad vikt på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

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

### **Lidokain**

#### **Karcinogenicitet:**

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

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

#### **Mutagenicitet**

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

#### **Reproduktionstoxicitet:**

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

### **Metylprednisolon + lidokain**

#### **Karcinogenicitet:**

Långtidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera karcinogenicitet.

Vid intraperitoneal administrering av lidokain till vita möss var LD<sub>50</sub> 126 mg/kg ( $\pm$  4,6 mg/kg). Förbehandling av dessa möss med metylprednisolondoser upp till 0,5 mg/kg hade ingen signifikant effekt på akut toxicitet av lidokain.

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

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

#### **Mutagenicitet**

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

#### **Reproduktionstoxicitet**

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Makrogol 3350  
Bensylalkohol (E1519)  
Natriumklorid  
Myristyl- $\gamma$ -pikolinklorid  
Vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av glas: 1 ml och 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9607

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 januari 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 26 mars 2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.2.2022