

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.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml injektionsvätska innehåller 8,7 mg bensylalkohol motsvarande 8,7 mg/ml.

2 ml injektionsvätska innehåller 17,4 mg bensylalkohol motsvarande 8,7 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Periartikulära inflammatoriska tillstånd, t.ex. epikondylit och tendinit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

4 – 40 mg (0,1 – 1 ml) ges periartikulärt.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs vid njursvikt.

Administreringsätt

Sedvanlig steril rutin ska följas vid varje injektion.

Inte för intravaskulär, intratekal, epidural eller intramuskulär användning

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Lokalbehandling: Vid lokal virus- och bakterieinfektion, t.ex. tuberkulos och gonorré.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning av metylprednisolon

Försiktighet bör iakttas vid osteoporos, nyanlagda tarmanastomoser, psykoser, ulcus ventriculi et duodeni, ulcerös kolit, hypotyroidism, tuberkulos, diabetes, hypertoni, hjärtinsufficiens epilepsi, njurinsufficiens, glaukom, neuromuskulära sjukdomar samt vid behandling av växande individer.

Behandling med glukokortikoider kan maskera peritonit eller andra tecken eller symtom förknippade med sjukdomar i magtarmkanalen som t.ex. perforation, obstruktion eller pankreatit.

Sjukdomar i lever och gallvägar har rapporterats i sällsynta fall och i majoriteten av dessa fall var tillståndet reversibelt efter avbruten behandling. Därför krävs lämplig monitorering.

Höga doser av kortikosteroider kan ge upphov till akut pankreatit.

Lämpliga åtgärder skall vidtas för att undvika intravaskulär injektion.

Glukokortikoider bör ej ges vid infektioner utan samtidig kausal behandling.

Kortikosteroider i hög dos kan interferera med aktiv respektive inaktiv immunisering.

Vaccinering med levande vaccin bör ges under sträng övervakning.

Trombos, däribland venös tromboembolism, har rapporterats i samband med kortikosteroider. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter som har eller kan vara predisponerade för tromboemboliska sjukdomar.

Abrupt utsättande av långtidsbehandling av kortikosteroider kan leda till abstinensbesvär och akut binjurebarkinsufficiens.

Acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel ska användas med försiktighet vid behandling med kortikosteroider (se avsnitt 4.5).

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierat feokromocytom efter övervägande av individuell risk/nytta (se avsnitt 4.8).

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med systemisk skleros eftersom en ökad incidens av akut njurkris (scleroderma renal crisis) har observerats vid användning av kortikosteroider, däribland metylprednisolon

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning av lidokain för lokalbedövning

Utrustning för återupplivning ska finnas tillgänglig vid administrering av lidokain. Lidokain kan i vissa fall ge allvarliga biverkningar. 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 hos patienten. Systemisk toxicitet involverar huvudsakligen centrala nervsystemet och/eller hjärt-kärlsystemet (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Liksom andra lokalbedövningsmedel ska lidokain användas med försiktighet till patienter med epilepsi, njur- eller leverinsufficiens, myasthenia gravis, störningar i hjärtats retledningssystem, kongestiv hjärtsvikt, bradykardi och andningsdepression. Äldre eller försvagade patienter behöver få mindre doser som motsvarar ålder och fysisk status.

Information om hjälpämnen

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol (se avsnitt 2).

Konserveringsmedlet bensylalkohol kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos barn inklusive nyfödda ("gaspingsyndrom"). Även om normala terapeutiska doser av detta läkemedel ger betydligt lägre mängder av bensylalkohol än det som rapporterats i samband med "gaspingsyndrom" så är minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet inte känd. Formuleringar innehållande bensylalkohol bör endast användas hos barn om nödvändigt och inga andra alternativ finns tillgängliga. För tidigt födda barn och barn med låg födelsevikt kan vara mer benägna att utveckla toxicitet. Formuleringar innehållande bensylalkohol bör inte användas mer än 1 vecka hos barn under 3 års ålder om det inte är nödvändigt.

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon

Metylprednisolon metaboliseras i huvudsak av enzym CYP3A4. CYP3A4 katalyserar 6 β -hydroxylering av steroider, den väsentliga första metabola fasen för både endogena och syntetiska kortikosteroider.

CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar leverclearance vilket resulterar i minskade plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Samtidig medicinering med dessa läkemedel kan kräva en dosökning av metyloprednisolon. Exempel på CYP3A4-inducerare är fenobarbital, fenytoin, karbamazepin och rifampicin.

CYP3A4-inhiberare

Läkemedel som inhiberar CYP3A4-aktivitet minskar leverclearance vilket leder till en ökad plasmakoncentration av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare läkemedel, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas risken öka för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. Exempel på CYP3A4-hämmare är aprepitant, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, etinylestradiol, fosaprepitant, grapefruktjuice, hiv-proteashämmare, isoniazid, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, norethindrone samt triacetyloleandomycin.

CYP3A4-substrat

Vid samtidig behandling med ett annat CYP3A4-substrat så kan leverclearance av metyloprednisolon påverkas, vilket kan kräva dosjustering. Det är möjligt att biverkningar förknippade med användning av läkemedlet ensamt kan vara mer sannolikt att uppstå vid samtidig användning med andra läkemedel. Exempel på CYP3A4-substrat är aprepitant, ciklosporin, cyklofosamid, diltiazem, erytromycin, etinylestradiol, fosaprepitant, itraconazol, hiv-proteashämmare, karbamazepin, ketokonazol, klaritromycin, norethindrone samt takrolimus.

Antivirala läkemedel

Kortikosteroider kan inducera metabolism av hiv-proteashämmare vilket resulterar i minskad plasmakoncentration.

Ciklosporin

Ciklosporin och metylprednisolon tros kunna hämma varandras metabolism vilket kan öka koncentrationen av det ena eller båda läkemedlena i plasma med ökad risk för biverkningar som följd. Konvulsjoner har rapporterats då preparaten getts samtidigt.

Itrakonazol

Itrakonazol minskar kraftigt metaboliskt clearance av metylprednisolon och ger en 4-faldig ökning av dess AUC och dubblerad halveringstid. Särskilt vid långtidsbehandling innebär detta en risk för steroidbiverkningar. Dossänkning för metylprednisolon rekommenderas.

Ketokonazol

Ketokonazol minskar metaboliskt clearance av metylprednisolon med 60 % med risk för förstärkta steroideffekter.

Rifampicin

Rifampicin inducerar den mikrosomala oxidationen av glukokortikoider. Detta medför ett ökat steroidbehov under rifampicinbehandling och minskat behov efter sådan behandling.

Acetylsalicylsyra

Metylprednisolon tros kunna öka clearance av acetylsalicylsyra vid höga doser, vilket kan leda till minskade salicylatnivåer i serum. Utsättning av metylprednisolonbehandling kan leda till ökade salicylatnivåer i serum, vilket kan leda till en ökad risk för salicylattoxicitet.

Antikolinesteraser

Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser vid myasthenia gravis.

Antidiabetika

Eftersom kortikosteroider kan öka blodsockernivån kan dosjusteringar av antidiabetika krävas.

Aromatashämmare (aminoglutetimid)

Aminoglutetimid-inducerad adrenal suppression kan förvärra endokrina förändringar som orsakas av långvarig behandling med glukokortikoider

Kaliumsänkande läkemedel

När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumsänkande läkemedel (t.ex. diuretika), finns en ökad risk för hypokalemi och patienten bör monitoreras noggrant. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig behandling med amfotericin B, xantiner eller β -agonister.

Neuromuskulära blockerare

Samtidig behandling med metylprednisolon och antikolinergika har orsakat akut myopati.

Orala antikoagulantia

Metylprednisolon kan både förstärka och försvaga effekten av antikoagulantia.

Lidokain

Läkemedel som hämmar lidokains metabolism (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 av 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

Kliniska data saknas. I djurstudier med upprepad dosering har kortikosteroider visats försämra fertiliteten (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med metylprednisolonacetat och lidokain saknas.

Metylprednisolonacetat

Metylprednisolon passerar placenta. I en retrospektiv studie sågs en ökad incidens av låg födelsevikt hos spädbarn vars mödrar fått kortikosteroider. Efter långtidsbehandling har hos människa konstaterats reducerad placenta- och födelsevikt.

Dessutom finns vid långtidsbehandling risk för binjurebarksuppression hos det nyfödda barnet, dock är detta sällsynt. Kortikosteroider har visat reproduktionstoxicitet i djurstudier (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen är okänd.

Enstaka rapporter har beskrivit starr hos spädbarn till mödrar som behandlats med långvarig kortikosteroidbehandling under graviditeten. Kortikosteroidbehandling av gravida kvinnor förefaller emellertid inte ge upphov till en ökad risk för medfödda missbildningar.

Lidokain

Lidokain passerar placenta med lätthet. Det är rimligt att förmoda att lidokain har använts hos ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Det finns inga hållpunkter för att lidokain kan orsaka störningar i reproduktionsprocessen såsom ökad missbildningsfrekvens eller direkt eller indirekt fosterpåverkan. Riskerna för människa är dock inte fullständigt utredda.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryo/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Metylprednisolonacetat med lidokain

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

Detta läkemedel innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol. Bensylalkohol kan passera till placentan (se avsnitt 4.4).

Amning

Metylprednisolon

Metylprednisolon passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger.

Lidokain

Lidokain utsöndras i modersmjölk i så små mängder att påverkan på barnet är osannolik.

Metylprednisolonacetat med lidokain

Detta läkemedel bör endast användas under amning efter noggrann bedömning av nytta-riskprofilen för modern och barnet.

Detta läkemedel innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Depo-Medrol cum lidocain har vanligtvis ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar så som yrsel, synstörningar och trötthet kan förekomma

vid behandling med kortikosteroider. Tillfällig försämrad rörlighet och koordination kan även uppstå på grund av lidokains lokalbedövningseffekt. När poliklinisk anestesi påverkar kroppsdelar som används 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

De biverkningar, som kan uppträda vid långvarig behandling med glukokortikoider, är mycket sällsynta vid periartikulär korttidsterapi med metylprednisolon.

I nedanstående tabell är alla biverkningar presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens; vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar för metylprednisolonacetat

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Infektioner och infestationer</i>	Ingen känd frekvens	Opportunistiska infektioner
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Leukocytos (pga en omfördelning av intravaskulära granulocyter)
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<i>Endokrina systemet</i>	Ingen känd frekvens	Feokromocytomrelaterad kris (se avsnitt 4.4), abstinenssymtom vid utsättning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vanliga	Hypokalemi
	Ingen känd frekvens	Dyslipidemi, ökad aptit (kan leda till viktökning), epidural lipomatos
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga	Känslomässiga störningar (inklusive nedstämdhet, euforisk sinnestämning), humörsvängningar, onormalt beteende, insomnia, irritabilitet
	Ingen känd frekvens	Känslomässiga störningar (inklusive affektlabilitet, drogberoende självmordstankar), mentala störningar, personlighetsförändringar, förvirringstillstånd, oro
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mindre vanliga	Benign intrakraniell hypertension
	Ingen känd frekvens	Amnesi, kognitiv störning, yrsel, huvudvärk
<i>Ögon</i>	Vanliga	Glaukom
	Ingen känd frekvens	Korioretinopati, dimsyn (se avsnitt 4.4)
<i>Öron och balansorgan</i>	Ingen känd frekvens	Vertigo
<i>Blodkärl</i>	Ingen känd frekvens	Trombotiska händelser, hypotension
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Ingen känd frekvens	Hicka
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Ulcus pepticum ^a
	Ingen känd frekvens	Tarmperforation, ulcerativ esofagit, utspänd buk, buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens	Ökning av leverenzymmer
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Acne
	Mindre vanliga	Hud- och mjukdelsatrofier
	Ingen känd frekvens	Angioödem, hirsutism, erytem, hyperhidros, striae, hudutslag, pruritus, urtikaria

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Ingen känd frekvens	Myalgi, myopati, muskelatrofi, neuropatisk artropati, artralgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Perifert ödem, fördröjd smärta i det inflammerade området
	Ingen känd frekvens	Trötthet, obehag
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Ökning av kalcium i urinen, ökning av blodurea, nedsatt kolhydrattolerans

^a Ulcus pepticum med möjlig perforation och blödning.

Obs! Följande biverkningar har rapporterats med metylprednisolonacetat med följande kontraindicerade administreringsvägar: intratekal/epidural: arachnoidit, funktionsstörning i magtarmkanalen/blåsdysfunktion, huvudvärk, meningit, parapares/paraplegi, krampanfall och känselstörning. Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd.

Abstinenssymtom kan uppkomma vid abrupt utsättande av glukokortikoider utan relation till binjurebarkssvikt. Symtom så som anorexi, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledsmärta, fjällning av huden, myalgi, viktnedgång, och/eller hypotension kan uppkomma. Dessa effekter anses vara beroende av plötslig förändring i glukokortikoidkoncentration snarare än av låga kortikosteroidnivåer.

Biverkningar för lidokain

I likhet med andra lokalbedövningsmedel är biverkningar av lidokain sällsynta, och 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 överkänslighet, idiosynkasi eller minskad tolerans hos patienten. Systemisk toxicitet involverar huvudsakligen centrala nervsystemet och/eller hjärt-kärlsystemet. Neurologiska tecken på systemisk toxicitet inkluderar yrsel eller svimningskänsla, nervositet, tremor, cirkumoral parestesi, domningar i tungan, dåsighet, kramper och koma. Kardiovaskulära biverkningar är depressiva och kan manifesteras som hypotension, bradykardi, dysfunktion hos hjärtmuskeln, hjärtarytmier och eventuellt hjärtstopp eller cirkulatorisk kollaps. Dimsyn, diplopi och övergående synförlust kan vara tecken på lidokaintoxicitet.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, bronkospasm
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga	Euforisk sinnestämning förvirring, ångest, oro
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Förlust av medvetande, krampanfall, darrningar, hypoestesi, yrsel, sömnighet
<i>Ögon</i>	Vanliga	Diplopi, dimsyn
<i>Öron och balansorgan</i>	Vanliga	Tinnitus
<i>Hjärtat</i>	Vanliga	Bradykardi
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, hjärtarytmier

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodkärll</i>	Vanliga	Hypotension
	Ingen känd frekvens	Cirkulatorisk kollaps
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Andningsstillestånd, andningsdepression
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Kräkning
	Ingen känd frekvens	Illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Ingen känd frekvens	Angioödem, ansiktsödem, hudutslag urtikaria, hudförändringar
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Vanliga	Muskelryckning
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Ödem, köldkänsla, värmekänsla

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Metylprednisolon

Toxicitet, symtom och behandling

Symtomatisk behandling.

Möjligen kan akut överdosering aggravera preexisterande sjukdomstillstånd såsom ulcus, elektrolytrubbningar, infektioner, ödem. Upprepade stora doser metylprednisolon har givit levernekros och amylasstegring. Bradyarytmier, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd observerade vid i.v. tillförsel av stora doser metylprednisolon och dexametason.

Lidokain

Beroende på individens känslighet kan toxiska reaktioner inträffa från en koncentration i venöst blod på cirka 5-10 mg lidokain per liter och uppåt. Dödlig plasmakoncentration för människa ligger i intervallet mellan 6 och 33 mg lidokain per liter.

En överdos eller oavsiktlig intravaskulär injektion kan leda till alltför höga koncentrationer av lidokain i plasma; detta resulterar i tecken på akut toxicitet, som kan leda till mycket allvarliga biverkningar. De toxiska effekterna av lidokain varierar beroende på plasmakoncentration; ju högre

plasmakoncentration och ju snabbare den stiger, desto mer frekventa och allvarliga blir biverkningarna. Sådana toxiska reaktioner berör centrala nervsystemet och kardiovaskulära systemet.

Symtom

Låga toxiska överdoser av lidokain leder till stimulering av centrala nervsystemet. Kraftiga överdoser, med höga plasmakoncentrationer, orsakar depression av centrala funktioner. Toxicitet i centrala nervsystemet ger successivt tilltagande respons med symtom och tecken av ökande allvarlighetsgrad.

Till att börja med observeras symtom som: yrsel, svindel, agitation, hallucinationer, eufori, oro, gäspande, logorré, huvudvärk, illamående, kräkning, labial parestesi, avdomnad tunga, tinnitus, dysartri, nedsatt hörsel och syn.

Andra subjektiva CNS-symtom inkluderar: förvirring, tillfällig dåsigheit. Takykardi, hypertoni och rodnad har också rapporterats.

Dessa varningstecken kräver noggrann övervakning: muskelryckningar, darrningar, frossa och generaliserade anfall. Samtidig administrering av diazepam höjer tröskelvärdet som krävs för att lidokain ska orsaka kramper. Detta måste beaktas när patienter övervakas för tecken på toxicitet av lidokain.

I fall där en mycket hög dos administreras: allmän depression av centrala nervsystemet, andningsdepression, koma och andningsstillestånd.

Kardiovaskulär toxicitet kan förekomma i allvarliga fall: hjärtrytmstörningar som ventrikulärt extraslag, ventrikelflimmer, icke-palperbar puls, blekhet, kraftig bradykardi, störd atrioventrikulär överledning, minskad hjärkontraktilitet, hypotoni och hjärtstillestånd.

Behandling

Om tecken på akut toxicitet inträffar under administrering av lokalbedövningsmedlet, ska administreringen avbrytas omgående. Intravenös vätska ska ges för att förhindra hypoxi och acidosis, som förstärker lokalanestetisk systemisk toxicitet (LAST) och progression till kardiovaskulär kollaps och krampanfall.

Om krampanfall inträffar ska syresättning upprätthållas och cirkulationen stödjas. Vid behov kan antikonvulsiva läkemedel administreras. Användning av intravenösa fettemulsioner ska övervägas.

Om kardiovaskulär depression är tydlig (hypotoni, bradykardi) ska behandling med intravaskulär vätskeersättning, vasopressorer, kronotropa och/eller inotropa läkemedel övervägas.

Om cirkulationsstillestånd inträffar ska hjärt-/lungräddning sättas in omgående. Räddningsförsöken kanske måste pågå under en längre tid för att få ett lyckat resultat.

Patienter som har visat tecken på LAST ska övervakas i minst 12 timmar, eftersom kardiovaskulär depression kan kvarstå eller återkomma efter behandlingen.

Analeptika med central verkan är kontraindicerat.

Det finns inget specifikt motgift.

Lidokain kan inte elimineras med hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB04

Metylprednisolon

Verkningsmekanism

Metylprednisolon är ett 6-alfa-metylerat derivat av prednisolon med antiinflammatorisk, antiallergisk och immunosuppressiv effekt. Verkningsmekanismen är ej helt klarlagd.

Farmakodynamisk effekt

Den antiinflammatoriska effekten är 5 gånger högre än för hydrokortison. Den mineralkortikoida effekten är nästan helt eliminerad. Därför är risken för natriumretention och ödem liten.

Metylprednisolon ger ökad glukogenes med negativ äggvitebalans och katabola biverkningar.

Dessutom påverkas kolhydrattoleransen.

Klinisk effekt och säkerhet

Vid lokal injektion i en inflammerad led åstadkommer Depo-Medrol cum lidocain lindring som varar i 3-4 veckor. Vid injektionen deponeras en depå av mikrokristaller på injektionsplatsen som möjliggör absorption under flera veckor.

Lidokain

Verkningsmekanism

Lidokainhydroklorid är ett bedövningsmedel som ger en reversibel blockad av överföringen av nervimpulser nära injektionsstället.

Farmakodynamisk effekt

Kombinationen med lidokain ger omedelbar smärtlindring, varför Depo-Medrol cum lidocain är lämpligt att använda då t.ex. kontroll av att injektionen lagts på rätt ställe är önskvärd.

Volymen att injicera blir mindre när Depo-Medrol cum lidocain används, jämfört med om båda produkterna blandas.

Klinisk effekt och säkerhet

Patienten bör upplysas om att när lidokainets effekt upphör efter några timmar, kan det ta ytterligare 1-2 dygn innan full effekt uppnått med behandlingen. Den ringa mineralkortikoida effekten gör Depo-Medrol cum lidocain lämpligt för långtidsbehandling med kortikosteroider.

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

Depo-Medrol cum lidocain innehåller den svårösliga acetatestern av metylprednisolon. Efter intramuskulär injektion uppnås maximal plasmakoncentration inom ett dygn, varefter koncentrationen gradvis sjunker under 2-3 veckor. Den maximala plasmakoncentrationen vid intramuskulär administrering är endast ca 3 % av den som uppnås vid peroralt intag.

Distribution

Metylprednisolon

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

Lidokain

Plasmaproteinbindningen av lidokain är koncentrationsberoende och bindningen minskar när koncentrationen ökar. Vid koncentrationer på 1-5 µg/ml är 60%-80% av lidokainet bundet till protein. Bindningen är också beroende av plasmakoncentrationen av α1-syra glycoprotein. Lidokain har en distributionsvolym vid steady state på 91 l.

Lidokain passerar placentan med lätthet och jämviktskoncentrationen av obundet läkemedel nås snabbt. Plasmaproteinbindningsgraden hos foster är mindre än hos modern vilket resulterar i lägre total plasmakoncentration hos fostret.

Metabolism

Metylprednisolon

Hos människa metaboliseras metylprednisolon i levern till inaktiva metaboliter och utsöndras i huvudsak via urin. Metabolismen i levern sker i huvudsak via CYP3A4 (för interaktioner baserade på CYP3A4-medierad metabolism se avsnitt 4.5).

Lidokain

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

Eliminering

Metylprednisolon

Halveringstiden för elimination av metylprednisolon är 1,7 - 5,2 timmar. Total clearance är cirka 5 - 9 ml/min/kg.

Lidokain

Clearance av lidokain i plasma efter intravenös bolusadministrering är 9 till 10 ml/min/kg. Halveringstiden för elimination av lidokain efter intravenös bolusinjektion är cirka 1,5 till 2 timmar. Den farmakologiska verkan av monoetylglycinylidid och glycinylidid liknar lidokain men är mindre potent. Halveringstiden för monoetylglycinylidid är cirka 2,3 timmar och halveringstiden för glycinylidid är cirka 10 timmar och kan ansamlas efter långvarig administrering. Endast 3% av lidokain utsöndras oförändrat via njurarna. Ungefär 73% av lidokain utsöndras i urinen som metaboliten 4-hydroxy-2,6-dimetylanilin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

Metylprednisolon

Kortikosteroider har visats minska fertiliteten vid administrering till råttor i upprepade doser. Hanrättor fick kortikosteron vid doser på 0,10 och 25 mg/kg/dag genom subkutan injektion en gång dagligen i 6 veckor och parades sig med obehandlade honor. Den höga dosen minskades till 20 mg/kg/dag efter dag

15. Färre parningspluggar observerades vilket kan ha varit sekundärt till atrofiska effekter på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider visat sig öka förekomsten av missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmisbildningar), embryo-/fosterdödlighet (t.ex. ökning av resorptioner) och intrauterin tillväxthämning. Reducerad placenta- och födelsevikt samt påverkan på hjärntillväxt och utveckling av hjärnan har också iakttagits.

Kortikosteroider har visats vara teratogena hos många arter när de ges i doser motsvarande den humana dosen.

Lidokain

I studier av embryo/fosterutveckling i råtta och kanin med dosering under organogenesen sågs inga teratogena effekter. Embryotoxicitet sågs i kanin vid modertoxisk dos. Avkomman till råttor som behandlats med modertoxisk dos under sen dräktighet och laktation visade minskad postnatal överlevnad. En studie genomfördes på han- respektive honrättor 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 negativa effekter kunde påvisas.

Metylprednisolon plus lidokain:

Reproduktionstoxikologiska studier har inte utförts med kombinationen av metylprednisolon och lidokain (se ovan för reproduktionstoxicitet som avser de enskilda läkemedlen).

Karcinogenes

Långtidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera karcinogen potential av metylprednisolon, lidokain eller båda läkemedlen i kombination.

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.

Mutagenes

Metylprednisolon

Begränsade gentoxicitetsstudier gav negativt resultat för metylprednisolon som enskild substans.

Lidokain

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

Metylprednisolon plus lidokain

Gentoxicitetsstudier har inte utförts med kombinationen av metylprednisolon och lidokain.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol
Macrogol 3350
Natriumklorid
Miripiriumklorid
Saltsyra / Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Depo-Medrol cum lidocain får ej utspädas eller blandas med andra lösningar.

6.3 Hållbarhet

2 år.

7 dagar för öppnad förpackning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas 1x1 ml, 10x1 ml, 25x1 ml, 50x1 ml

Injektionsflaska av glas 1x2 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen skall omskakas väl. För att undvika hud- och mjukdelsatrofier är injektionstekniken viktig. En liten mängd suspension kan fastna på ampullväggen. Detta påverkar dock inte den totala dosen då ampullerna har en viss överfyllnad.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB

113 63 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9493

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 mars 1980

Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-25