

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solomet depot c. bupivacain. hydrochlorid. 40 mg/ml + 5 mg/ml injektioneste, suspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää metyyliiprednisoloniasetaattia 40 mg ja bupivakaiinihydrokloridia 5 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi, natrium.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.  
Valkoinen tasa-aineinen liete.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kivuliaat ei-bakteriaaliset artriitit, kuten nivelreuma ja artroosi, jotka affisioivat vain harvaa niveltä.  
Kivuliaat periartikulaariset tulehdukset.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Huom! Valmistetta ei saa antaa laskimoon. Injektionestettä ei saa antaa keskosille tai vastasyntyneille sen sisältämän bentsyylialkoholin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Niveliin niiden koosta riippuen 0,1–2 ml. Muille kivuliaan tulehduksen alueille, kuten bursiin ja jännetuppiin, 0,1–0,75 ml. Annos voidaan uusaa 1–5 viikon välein. Injektio on annettava aseptisesti.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Systeminen sieni-infektio
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille amidityypisille puudutteille.
- intratekaalinen annostelu
- epiduraalinen annostelu
- laskimoon annostelu.

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

Bentsyylialkoholia sisältävää Solomet-injektionestettä ei saa antaa keskosille ja vastasyntyneille, koska bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa hengenvaarallisen hengityksen salpauskohtauksen eli ns. “gasping syndrooman” (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavat varoitukset ja varotoimet liittyvät paikallisesti annosteltavaan injektioon:

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

Nivelensisäiseen kortikosteroidin annosteluun liittyy merkittävä tulehdusriski, etenkin injektion kautta välittyvän bakteeri-infektion riski. Neuropaattisen artropatian kaltaisia haittoja on raportoitu etenkin toistuvien injektioiden yhteydessä.

Ennen injektiota, nivelneste on ehdottomasti tutkittava bakteeri-infektion 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 epästabieleihin niveliin.

Aseptinen tekniikka on välttämätön infektioiden ja kontaminaation välttämiseksi.

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.

Leesion sisään pistettäviä annoksia ei pidä pistää liian pinnallisesti etenkin näkyville alueille potilaille, joilla on hyvin pigmentoitunut iho, sillä ihonalaista atrofiaa ja depigmentaatiota on raportoitu.

Kun injektio annetaan nivelonteloon ja lihakseen, pistotekniikan on oltava sellainen, että vältetään injektio tai vuoto ihoon. Injektiota deltoideuslihakseen tulisi välttää, koska se aiheuttaa suuren ihonalaiskudoksen atrofiariskin.

Vakavia haittoja on raportoitu käytettäessä intratekaalista/epiduraalista antotapaa (ks. kohta 4.3). On varmistettava siitä, ettei injektio osu suoneen.

Seuraavat varoitukset ja varotoimet koskevat etenkin kliinisesti merkittävää systeemistä altistusta:

#### Immunosuppressiiviset vaikutukset / infektioltaisuus

Kortikosteroidit saattavat lisätä infektioltaisuutta, peittää infektion oireita, ja niiden käytön aikana voi ilmetä uusia infektiota. Kortikosteroidit saattavat heikentää potilaan vastustuskykyä ja vaikeuttaa infektioiden paikantamista. Minkä tahansa taudinaiheuttajan (virus, bakteeri, sieni, alkueläin tai mato) aiheuttaman infektion ilmeneminen missä tahansa osassa elimistöä saattaa olla yhteydessä kortikosteroidien käyttöön yksinään tai yhdessä sellaisten muiden immuunivastetta heikentävien lääkeaineiden kanssa, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen tai vasta-ainevälitteiseen immunitettiin tai neutrofiilien toimintaan. Tällaiset infektiot voivat olla lieviä, mutta ne voivat olla myös vakavia, jopa kuolemaan johtavia. Suurten kortikosteroidiannosten käyttö suurentaa tulehduskomplikaatioiden esiintymistiheyttä.

Immuunivastetta heikentäviä lääkeaineita käyttävät potilaat ovat alttiimpia infektioille kuin terveet yksilöt. Esimerkiksi vesirokko tai tuhkarokko voi olla vakava ja jopa kuolemaan johtava kortikosteroideja käyttävälle lapselle tai aikuiselle, jolla ei ole niille immunitettia.

Samoin kortikosteroidien käytössä kehoitetaan äärimmäiseen varovaisuuteen, jos potilaalla on jokin

tunnettu tai epäilty loisinfektio, kuten *Strongyloides* (sukkulamato) -infektio. Näissä potilaissa kortikosteroidien aiheuttama immunosuppressio saattaa aiheuttaa *Strongyloides*-superinfektion ja infektion leviämisen toukkien laajan migraation yhteydessä. Tästä voi usein seurata vaikea enterokolitti ja mahdollisesti kuolemaan johtava gram-negatiivinen septikemia.

Immunosuppressiivisia kortikosteroidiannoksia saavalle potilaalle ei saa antaa eläviä tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Tällaiselle potilaalle voidaan antaa tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita mutta potilaan vaste tällaisiin rokotteisiin voi olla heikentynyt. Halutun rokotuksen voi antaa potilaalle, jonka kortikosteroidiannos ei ole immunosuppressiivinen.

Kortikosteroideja saa käyttää aktiivisessa tuberkuloosissa vain jos tuberkuloosi on fulminantti tai disseminoitunut tai jos kortikosteroidien kanssa annetaan samanaikaisesti sopivaa tuberkuloosilääkitystä. Jos kortikosteroideja on annettava potilaalle, jolla on latentti tuberkuloosi tai tuberkuliinireaktiivisuutta, häntä on tarkkailtava tiiviisti, koska tauti saattaa aktivoitua. Pitkäaikaisessa kortikosteroidihoidossa on tällaiselle potilaalle annettava profylaktista lääkettä.

Kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu Kaposin sarkoomaa. Kortikosteroidihoidon lopettaminen voi johtaa kliiniseen remissioon.

#### Veri ja imukudos

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä asetyylisalisyylihappoa ja tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja) yhdessä kortikosteroidien kanssa.

#### Vaikutukset immuunijärjestelmään

Allergisia reaktioita voi ilmetä. Koska harvinaisissa tapauksissa joillakin potilailla on ilmennyt ihoreaktioita tai anafylaktisia tai senkaltaisia reaktioita kortikosteroidihoidon yhteydessä, asianmukaisia varotoimia on noudatettava ennen kortikosteroidien antoa, erityisesti jos potilaalla on tunnettu lääkeallergia.

#### Vaikutukset umpieritykseen

Farmakologisten kortikosteroidiannosten pitkäaikainen käyttö voi vaimentaa hypotalamus-aivolisäkelisämunaaisakselin toimintaa (sekundaarinen lisämunaaiskuoren vajaatoiminta). Lisämunaaiskuoren vajaatoiminnan vaikeusaste ja kesto vaihtelevat potilaan, annoksen, antovälin, antoajankohdan ja glukokortikoidihoidon keston mukaan.

Glukokortikoidihoidon äkillisestä lopetuksesta saattaa myös aiheutua akuutti, kuolemaan johtava lisämunaaiskuoren vajaatoiminta.

Lääkkeen aiheuttama lisämunaaiskuoren vajaatoiminta on yritettävä minimoida pienentämällä annosta asteittain. Tällainen suhteellinen vajaatoiminta saattaa kestää kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi tällaisen hoidon lopettamisjakson aikana stressaavassa tilanteessa olevalle potilaalle on aloitettava hormonihoito. Mineralokortikosteroidierityksen vähentyessä on annettava samanaikaista lääkitystä suolakorvausvalmisteilla ja/tai mineralokortikosteroideilla.

Jos potilas altistuu kortikosteroidihoidon aikana poikkeuksellisen vaikealle stressille, hänelle on annettava normaalia suurempi annos nopeavaikutteista kortikosteroidia ennen stressaavaa tilannetta sekä sen aikana ja jälkeen.

Glukokortikosteroidien käytön äkillisen lopettamisen yhteydessä voi ilmetä steroideihin liittyvä ”vieroitusoireyhtymä”, joka ei ilmeisesti liity lisämunaaiskuoren vajaatoimintaan. Tämän oireyhtymän oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, ihon hilseily, lihaskipu, painonlasku ja/tai hypotensio. Näiden vaikutusten on ajateltu johtuvan glukokortikoidipitoisuuksien muutoksista pikemminkin kuin veren kortikosteroidipitoisuuksien pienuudesta.

Koska glukokortikosteroidit voivat aiheuttaa Cushingin oireyhtymän tai pahentaa sitä, niiden käyttöä

Cushingin oireyhtymää sairastavalle on vältettävä.

Kortikosteroidien vaikutus on normaalia voimakkaampi potilaalla, jolla on kilpirauhasen vajaatoiminta.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Kortikosteroidit, myös metyyliiprednisoloni, saattavat suurentaa verensokeripitoisuutta, pahentaa diabetesta ja altistaa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavan potilaan diabetekselle.

#### Psyykkiset häiriöt

Kortikosteroidien käytön yhteydessä voi ilmetä psyykkisiä häiriöitä, kuten euforiaa, unettomuutta, mielialanvaihteiluja, persoonallisuusmuutoksia, syvää masennusta tai selviä psykoottisia oireita. Tila voi pahentua kortikosteroidien käytön yhteydessä, jos potilas on emotionaalisesti epävakaa tai hänellä on taipumusta psykoosiin.

Systeemisten steroidien käytön aikana voi ilmetä mahdollisesti vakavia psyykkisiä haittavaikutuksia. Oireita ilmenee tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Useimmat reaktiot häviävät joko annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, tosin spesifistä hoitoa voidaan tarvita. Kortikosteroidien käytön lopettamisen yhteydessä on ilmoitettu psyykkisiä vaikutuksia. Tällaisten vaikutusten esiintymistiheyttä ei tiedetä. Potilasta ja/tai häntä hoitavaa henkilöä on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos psyykkisiä oireita ilmenee, erityisesti jos potilaan epäillään olevan masentunut tai hautovan itsemurha-ajatuksia. Potilaan ja/tai häntä hoitavan henkilön on oltava tietoinen mahdollisista psyykkisistä vaikutuksista, joita voi ilmetä kortikosteroidiannosta pienennettäessä tai heti kortikosteroidien käytön loputtua.

Erityisen huolellisesti on harkittava systeemisten kortikosteroidien käyttöä ja seurattava potilaan vointia, jos potilaalla tai hänen lähisukulaisellaan on tai on ollut vakava psyykinen häiriö (esim. masennus, kaksisuuntainen mielialahäiriö tai aiempi kortikosteroidien aiheuttama psykoosi).

#### Vaikutukset hermostoon

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on kouristuksia.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on *myasthenia gravis* (ks. myös lihassairautta koskeva teksti kohdasta *Vaikutukset luustoon ja lihaksiin*).

Vaikeita haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä intratekaalista/epiduraalista antotapaa (ks. 4.3).

Kortikosteroideja saavilla potilailla on raportoitu epiduraalista lipomatoosia, yleensä suuriannoksen pitkäaikaikäiskäytön yhteydessä.

#### Vaikutukset silmiin

Sarveiskalvon puhkeamisriskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava, silloin kun kortikosteroideja käytetään silmän *herpes simplex*-infektion yhteydessä. Potilaan huolellinen seuranta on tärkeää myös, jos potilaalla on glaukooma tai jos glaukoomaa esiintyy suvussa.

#### Näköhäiriö

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.

Pitkittynyt kortikosteroidien käyttö voi aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin ja tumakaihin (erityisesti lapsille), eksoftalmuksen tai nostaa silmänpainetta. Silmänpaineen kohoamisesta voi seurata silmänpainetauti, joka voi puolestaan vaurioittaa näköhermoa. Glukokortikosteroideja saavilla potilaalla voi ilmetä tavallista enemmän sekundaarisia sieni- ja virusperäisiä silmäinfektioita.

Kortikosteroidihoitoon on liitetty sentraalinen seroosi korioretinopatia, joka voi johtaa verkkokalvon irtaumaan.

#### Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

Glukokortikoidit aiheuttavat sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten dyslipidemiaa ja verenpaineen kohoamista. Suuret glukokortikoidiannokset ja pitkittynyt hoito voivat siis altistaa potilaan, jolla on diagnosoituja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä, myös muille sydän- ja verisuonitapahtumille. Siksi kortikosteroideja on käytettävä näille potilaille varoen, riskitekijöihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja sydämen toimintaa on tarvittaessa seurattava. Kortikosteroidihoidon aiheuttamien komplikaatioiden ilmenemistä voi vähentää käyttämällä pientä annosta, joka annetaan joka toinen päivä.

Kun suuria metyyliprednisoloninatriumsuksinaattiannoksia on annettu nopeasti (yli 0,5 g alle 10 minuutin ajan) laskimoon, on ilmoitettu sydämen rytmihäiriöitä ja/tai verenkiertosokkeja ja/tai sydämenpysähdyksiä. Myös bradykardiaa on ilmoitettu tällaisten annosten antamisen aikana ja jälkeen. Bradykardian aiheuttaja voi kuitenkin olla jokin muu kuin infuusion nopeus tai kesto.

Systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen ja vain kriittisissä tilanteissa potilaalle, jolla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Potilaan vointia on seurattava huolellisesti, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai vastikään ollut sydäninfarkti (sydänlihaksen repeämää on raportoitu).

Koska valmiste sisältää bupivakaiinia, varovaisuutta tulee noudattaa johtumishäiriöiden yhteydessä.

Systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on korkea verenpaine. Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on sydänlääkitys, kuten digoksiini, koska kortikosteroidit voivat aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä/hypokaleemiaa (ks. kohta 4.8).

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

#### Vaikutukset ruoansulatuskanavaan

Ei ole yksimielisyyttä siitä, johtuvatko hoidon aikana kehittyvät peptiset haavaumat kortikosteroideista. Glukokortikoidihoito saattaa kuitenkin peittää peptisten haavaumien oireet, jolloin perforaatio tai verenvuoto voi kehittyä ilman huomattavaa kipua. Glukokortikoidihoito saattaa peittää myös peritoniitin tai muita ruoansulatuskanavanhäiriöihin, kuten maha-suolikanavan puhkeamaan, tukokseen tai haimatulehdukseen, liittyviä oireita ja merkkejä.

Yhdistelmähoidossa ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa maha-suolikanavan haavojen kehittymisriski on suurentunut.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen, jos uhkana on perforaation, paiseen tai jonkin muun pyogeenisen infektion riski potilaalla, jolla on ei-spesifinen haavainen paksusuolitulehdus, umpipussitulehdus, äskettäinen suoliston anastomoosi tai aktiivinen tai latentti peptinen haavauma.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

#### Vaikutukset maksaan ja sappeen

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, kuten akuutti maksatulehdus tai maksaentsyymipitoisuuksien nousu, voi johtua syklistesti laskimoon annetusta metyyliprednisolonista (yleensä aloitusannoksella, joka on vähintään 1 g/vrk). Harvinaisia maksatoksisuustapauksia on raportoitu. Näiden ilmaantumiseen voi kulua aikaa useita viikkoja tai jopa kauemmin. Suurimmassa osassa tapauksia haittavaikutusten on havaittu häviävän hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi asianmukainen seuranta on tarpeen.

### Vaikutukset luustoon ja lihaksiin

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuuttia lihassairautta. Se ilmenee useimmiten potilailla, joilla on häiriötä hermo-lihasliitoksen toiminnassa (esim. *myasthenia gravis*), ja potilailla, jotka saavat samanaikaista hoitoa antikolinergisillä aineilla, kuten hermo-lihasliitoksen salpaajilla (esim. pankuroniumilla). Tällainen akuutti lihassairaus on yleistynyt; se voi vaikuttaa silmä- tai hengityslihaksiin ja aiheuttaa jopa nelirajahalvauksen. Kreatiinikinaasiarvo voi olla suurentunut. Kliininen paraneminen tai toipuminen voi viedä viikkoja tai vuosia.

Luukato on pitkäkestoisen, suuriannoksisen glukokortikoidihoidon yleinen mutta harvoin tunnistettu haittavaikutus.

### Munuais- ja virtsatiehäiriöt

#### *Skleroderman munuaiskriisi*

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on systeeminen skleroosi, sillä (mahdollisesti kuolemaan johtavan) skleroderman munuaiskriisin ja hypertension yleistymistä sekä virtsantulon vähenemistä on havaittu kortikosteroideilla mukaan lukien metyyliprednisoloni. Siksi verenpaine ja munuaisten toiminta (s-kreatiniini) on tarkastettava säännöllisesti. Verenpainetta on kontrolloitava tarkasti, jos munuaiskriisiä epäillään.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

### Tutkimukset

Keskisuuret ja suuret hydrokortisoni- ja kortisoniannokset saattavat nostaa verenpainetta, lisätä natriumin ja veden retentiota ja kaliumin eritystä. Tällaiset vaikutukset ovat harvinaisia, ja niitä ilmenee vain synteettisten johdosten suurilla annoksilla. Suolan käyttöä on ehkä vähennettävä ja ruokavaliota täydennettävä kaliumilla. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin eritystä.

### Vammat, myrkytykset ja toimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon.

Monikeskustutkimuksen tulosten mukaan kuolleisuus lisääntyi vammaa seuranneiden kahden viikon ja 6 kuukauden kuluttua metyyliprednisolonia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyliprednisolonihoitoon ei ole osoitettu.

### Muut varoitukset

Varovaisuus on tarpeen iäkkään potilaan pitkäaikaisessa kortikoidihoidossa, koska hoitoon voi liittyä luukatoriskin suureneminen sekä nesteretention riskin suureneminen, mikä saattaa aiheuttaa hypertensiota.

Metyyliprednisolonin ja fluorokinolonien samanaikainen anto suurentaa erityisesti iäkkäiden potilaiden jännerepeämän riskiä.

Glukokortikoidihoidon komplikaatiot riippuvat annoksen koosta ja hoidon kestosta. Haittavaikutukset ja hyödyt on arvioitava erikseen kunkin potilaan osalta käytettävän annoksen ja hoidon keston suhteen, jotta voidaan päättää, annetaanko potilaalle päivittäistä vai intermittoivaa hoitoa.

Potilaalle on käytettävä pienintä mahdollista kortikosteroidiannosta. Kun annosta voidaan alkaa pienentää, on se tehtävä asteittain.

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.

### *Pediatriset potilaat*

Pitkääikaista kortikosteroidihoitoa saavan imeväisen/lapsen kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin. Pitkääikaista, päivittäistä glukokortikoidihoitoa jaettuina annoksina saavan lapsen kasvu voi pysähtyä. Siksi tällaista hoitoa saa antaa vain kaikkein akuuteimmissa tapauksissa.

Erityisesti imeväisten ja lasten pitkäaikaiseen kortikosteroidihoitoon liittyy kallonsisäisen paineen suurenemisriski.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa lapselle haimatulehduksen.

Valmiste sisältää bentsyylialkoholia 10 mg/ml. Bentsyylialkoholia sisältäviä valmisteita ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille. Se voi aiheuttaa toksisia tai anafylaktisia reaktioita imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Paikalliskäytössä metyyliiprednisolonin ja bupivakaiinin yhdistelmävalmisteella on vain vähän merkityksellisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat etenekin kliinisesti merkittävää systeemistä altistusta:

Metyyliiprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymien substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta. CYP3A4 on CYP-alaperheen tärkein entsyymi, jota on eniten aikuisen ihmisen maksassa. Se katalysoi steroidien 6-beeta-hydroksylaatiota ja on oleellinen alkuvaihe sekä endogeenisten että synteettisten kortikosteroidien metaboliassa. Myös monet muut aineet ovat CYP3A4-substraatteja, ja niistä joidenkin (myös muiden lääkeaineiden) on osoitettu muuttavan glukokortikoidien metaboliaa indusoimalla tai estämällä CYP3A4-entsyymiä.

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4-aktiivisuutta estävät lääkeaineet pienentävät yleensä maksapuhdistumaa ja suurentavat CYP3A4-substraatteina toimivien lääkeaineiden (kuten metyyliiprednisolonin) pitoisuutta veressä. Kun potilas käyttää myös CYP3A4:n estäjää, metyyliiprednisolonin annosta on ehkä muutettava steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi.

Yhteiskäytön CYP3A4: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.

Tähän ryhmään kuuluvia lääkkeitä ovat esim. erytromysiini, klaritromysiini, troleandomysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, isoniatsidi, diltiatseemi, mibefradiili, aprepitantti, fosaprepitantti, HIV-proteasasin estäjät (esim. indinaviiri ja ritonaviiri), siklosporiini ja etinyyliestradioli/noretisteroni. Myös greippimehu on CYP3A4:n estäjä.

CYP3A4:n indusojat: CYP3A4-aktiivisuutta indusoivat lääkeaineet yleensä suurentavat maksapuhdistumaa ja siten pienentävät CYP3A4-substraatteina toimivien lääkeaineiden pitoisuutta veressä. CYP3A4:n indusojien samanaikainen käyttö voi vaatia metyyliiprednisolonin annostuksen suurentamista halutun hoitovasteen saavuttamiseksi.

Tähän ryhmään kuuluvia lääkkeitä ovat esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, primidoni ja fenytoiini.

CYP3A4-substraatit: Silloin kun potilas käyttää myös jotain muuta CYP3A4-substraattia, metyyliiprednisolonin puhdistuma maksassa voi joko estyä tai indusoitua, ja annostusta on muutettava sen mukaisesti. Tällaisten lääkeaineiden yhteiskäyttö saattaa suurentaa kumpaan tahansa lääkeaineeseen yksinään liittyvien haittatapahtumien todennäköisyyttä.

Metyyliiprednisolonin ja takrolimuusin samanaikainen anto voi pienentää takrolimuusipitoisuutta.

Siklosporiinin ja metyyliprednisolonin samanaikainen käyttö estää niiden keskinäisen metabolian, jolloin näistä jommankumman tai kummankin lääkeaineen pitoisuus plasmassa voi suurentua. Siksi monoterapiassa ilmeneviä haittavaikutuksia voi ilmetä helpommin yhteiskäytössä.

Metyyliprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on ilmoitettu konvulsioita.

Kortikosteroidit voivat nopeuttaa HIV-proteasiinin estäjien metaboliaa ja siten pienentää niiden pitoisuutta plasmassa.

Metyyliprednisoloni voi vaikuttaa isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.

Muut kuin CYP3A4-välitteiset vaikutukset: Taulukossa 1 on esitetty metyyliprednisolonin käyttöön liittyvät muut yhteisvaikutukset ja vaikutukset.

### Taulukko 1. Metyyliprednisolonin ja muiden lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön liittyviä tärkeitä muita yhteisvaikutuksia/vaikutuksia

Lääkeaine ryhmä tai -tyyppi - lääkeaine tai jokin muu aine	Yhteisvaikutus/vaikutus
Antibakteriaallinen aine - fluorokinolonit	Fluorokinolonien ja glukokortikosteroidien samanaikainen anto suurentaa erityisesti iäkkäiden potilaiden jännerepeämien riskiä.
Antikoagulantit (suun kautta otettavat)	Metyyliprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on ilmoitettu sekä antikoagulanttivaikutusten lisääntymistä että vähenemistä. Siksi veren hyytymisarvoja on seurattava halutun antikoagulanttivaikutuksen säilyttämiseksi.
Antikolinergiset aineet - hermo-lihasliitoksen salpaajat	Kortikosteroidit saattavat muuttaa antikolinergisten aineiden vaikutuksen. 1) Suurten kortikosteroidiannosten ja antikolinergisten aineiden, kuten hermo-lihasliitoksen salpaajien samanaikaisessa käytössä (ks. lisätietoja kohdasta 4.4, Vaikutukset luustoon ja lihaksiin) on ilmoitettu akuutti lihassairaus. 2) Kortikosteroideja käyttäneillä potilailla on ilmoitettu pankuroniumin ja vekuroniumin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoutumista. Tämä on odotettavissa oleva yhteisvaikutus minkä tahansa samanaikaisesti käytetyn kilpailevan hermo-lihasliitoksen salpaajan kanssa.
Antikoliinesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliinesteraasien vaikutusta <i>myasthenia gravis</i> -tapauksissa.
Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit saattavat suurentaa verensokeripitoisuutta, antihyperglykemisten lääkkeiden annoksia on ehkä muutettava.
Aromataasin estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidin aiheuttama lisämunuaisen suppressio voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia umpierityksen muutoksia.
Immuunivastetta heikentävät lääkeaineet	Metyyliprednisolonilla on additiivisia immunosuppressiivisia vaikutuksia samanaikaisessa annossa muiden immuunivastetta heikentävien lääkeaineiden kanssa; tämä voi lisätä sekä



	hoitovaikutuksia että haittavaikutuksia.
Tulehduskipulääkkeet - Asetyyლისალიჰო suurina annoksina	1) Kortikosteroidien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi suurentaa ruoansulatuselimistön verenvuotojen ja haavaumien riskiä. 2) Metyyliprednisoloni saattaa suurentaa suurina annoksina käytetyn asetyyლისალიჰონ puhdistumaa. Metyyliprednisolonilääkityksen lopettamista seuraava seerumin salisylaattipitoisuuden suureneminen saattaa lisätä salisylaattitoksisuutta.
Kaliumvajeen aiheuttavat aineet	Potilasta on seurattava tarkoin kortikosteroidien ja kaliumvajetta aiheuttavien aineiden (kuten diureettien, amfoterisiini B:n, laksatiivien) samanaikaisessa käytössä hypokalemian riskin vuoksi. Tämä riski suurenee myös kortikosteroidien ja ksantiinin tai beeta-2-agonistien samanaikaisessa käytössä.

Bupivakaiini:

#### Entsyymi-inhibiittorit

Sytokromi CYP3A4-entsyymiä estävät lääkeaineet, kuten esimerkiksi erytromysiini, klaritromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, diltiatseemi, aprepitantti ja troleandomysiini voivat hidastaa myös bupivakaiinin eliminaatiota.

#### Rytmihäiriölääkkeet

Luokan I rytmihäiriölääkkeiden (disopyramidi, flekainidi, kinidiini, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni) vaikutukset korostuvat yhteiskäytössä bupivakaiinin kanssa ja toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Myös muiden rytmihäiriölääkkeiden (kuten ryhmä III, esim. amiodaroni) käytön yhteydessä sekä kalsiuminestäjää saavilla potilailla on syytä noudattaa varovaisuutta mahdollisen additiivisen sydänvaikutuksen takia. Propranololi ja mahdollisesti muutkin beetasalpaajat saattavat hidastaa bupivakaiinin puhdistumaa.

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

Metyyliprednisoloni ja bupivakaiini läpäisevät istukan ja erittyvät ihmisen rintamaitoon. Raskauden ja imetyksen aikaiseen hoitoon on syytä suhtautua harkiten. Selkeästi perustellusta paikallishoidosta ei kuitenkaan ole tarpeen pidättäytyä raskauden eikä imetyksen aikana.

#### Raskaus

Eläintutkimusten mukaan tiineille naaraille annetut suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa sikiölle epämuodostumia. Kortikosteroidit eivät kuitenkaan vaikuttaisi aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia ihmisen raskausaikana käytettyinä. Tästä huolimatta metyyli prednisolonia saa käyttää raskausaikana vain kriittisissä tilanteissa, koska ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole pystytty vahvistamaan valmisteen käytön turvallisuutta raskausaikana.

Jotkut kortikosteroidit läpäisevät istukan helposti. Retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että kortikosteroideja käyttäneille äideille syntyi tavallista enemmän pienen syntymäpainon omaavia lapsia. Vaikka lisämunaisten vajaatoiminta on harvinainen lapsilla, jotka ovat sikiöaikanaan altistuneet kortikosteroideille, suurille kortikosteroidiannoksille altistuneita lapsia on seurattava tarkoin ja heidät on tutkittava lisämunaisten vajaatoiminnan riskin varalta.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

Vastasyntyneillä, joiden äidit saivat raskausaikana pitkäkestoista kortikosteroidihoitoa, on havaittu kaihea.

Bupivakaiinin käytöstä raskauden aikana ja synnytyksessä on runsaasti kokemusta. Epämuodostumien lisääntymistä tai muuta haitallista vaikutusta sikiöön ei ole todettu. Eläinkokeissa on suurilla annoksilla osoitettu lisääntymistoksisuutta. Bupivakaiinia ei tämän takia pidä antaa raskauden alkuvaiheessa ellei saatua hyötyä arvioida mahdollisia riskejä suuremmaksi. Ihmiselle aiheutuvasta vaarasta ei ole kuitenkaan näyttöä.

#### Imetys

Kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

Rintamaitoon erittyneet kortikosteroidit voivat heikentää rintaruokituksen imeväisen kasvua ja häiritä elimistön omaa glukokortikoidituotantoa. Koska kortikosteroideja koskevat lisääntymistutkimukset ihmisillä ovat riittämättömiä, kortikosteroideja on käytettävä imettävälle äidille vain, jos hoitohyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdolliset riskit lapselle.

Bupivakaiini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä on epätodennäköistä, että siitä aiheutuisi haittaa lapselle.

#### Hedelmällisyys

Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidit heikentäisivät hedelmällisyyttä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole systemaattisesti tutkittu.

Sellaiset haittavaikutukset kuten heitehuimaus, huimaus, näköhäiriöt ja väsymys ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos niitä ilmenee, potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Lyhytaikainen paikallinen metyyliiprednisolonihoido aiheuttaa vähemmän koko elimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia kuin systeeminen hoito.

Bupivakaiinin aiheuttamat vakavat neurologiset ja kardiovaskulaariset haittavaikutukset liittyvät yleensä yliannostukseen tai tahattomaan suonensisäiseen tai hermonsisäiseen annosteluun (ks. kohta 4.9).

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä etenkin kliinisesti merkittävän systeemisen altistuksen yhteydessä:

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa 2 elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### **Taulukko 2: Haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan**

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	<i>Tuntematon</i>	Tuumorilyysioireyhtymä, Kaposin sarkooma
<i>Infektiot</i>	<i>Yleinen</i>	Infektio (ks. kohta 4.4)
	<i>Tuntematon</i>	Opportunistinen infektio (ks. kohta 4.4)
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Tuntematon</i>	Lääkeyliherkkyysreaktiot (mukaan lukien anafylaktiset ja sitä muistuttavat reaktiot,

		joihin voi liittyä verenkierrosokki, sydämenpysähdys, bronkospasmi)
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Tuntematon</i>	Leukosytoosi
<i>Umpieritys</i>	<i>Yleinen</i>	Elimistön oman kortikotropiini- ja kortisolierityksen esto (pitkäaikaishoidossa), Cushingin oireyhtymän kaltainen tila
	<i>Tuntematon</i>	Hypopituitarismi, steroidien vieroitusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Yleinen</i>	Natriumretentio, nesteretentio
	<i>Tuntematon</i>	Glukoositoleranssin heikkeneminen, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, metabolinen asidoosi, insuliinin (tai diabeetikon suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeiden) tarpeen lisääntyminen, negatiivinen typpitasapaino (proteiinikatabolian vuoksi), veren ureapitoisuuden suureneminen, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painonnousuun), lipomatoosi, epiduraalinen lipomatoosi
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	<i>Yleinen</i>	Masentuneisuus, euforinen mieliala. Lapsilla yleisimmät haittavaikutukset olivat mielialan muutokset, epänormaali käyttäytyminen, unettomuus, ärtyneisyys.
	<i>Tuntematon</i>	Mielialanvaihtelut, psyykkinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset, psykoottiset häiriöt (myös mania, harhaluulot, aistiharhat ja skitsofrenia tai sen paheneminen), sekavuus, mielenterveyshäiriö, ahdistuneisuus, persoonallisuusmuutokset, epänormaali käyttäytyminen, unettomuus, ärtyneisyys
<i>Hermosto</i>	<i>Tuntematon</i>	Kallonsisäisen paineen suureneminen (johon liittyy papilledema [hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen suureneminen]), konvulsiot, muistinmenetys, kognitiivinen toimintahäiriö, heitehuimaus, päänsärky
<i>Silmät</i>	<i>Yleinen</i>	Kaihi

	<i>Tuntematon</i>	Eksoftalmus, glaukooma, korioretinopatia, sarveiskalvon ohentuminen, kovakalvon ohentuminen, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<b><i>Kuulo ja tasapainoelin</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Kiertohuimaus
<b><i>Sydän</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (alttiilla potilailla), sydämen rytmihäiriö, sydäninfarktin jälkeinen sydänlihaksen repeytyminen
<b><i>Verisuonisto</i></b>	<i>Yleinen</i>	Hypertensio
	<i>Tuntematon</i>	Hypotensio, valtimoembolia, tromboottiset tapahtumat
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Hikka, keuhkoembolia
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	<i>Yleinen</i>	Peptinen haavauma (joka voi puhjeta ja vuotaa)
	<i>Tuntematon</i>	Mahalaukun verenvuoto, suolen perforaatio, haimatulehdus, vatsakalvotulehdus (ks. kohta 4.4), haavainen ruokatorvitulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsakipu, vatsan turvotus, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi
<b><i>Maksa ja sappi</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Maksatulehdus, maksaentsyymipitoisuuksien nousu
<b><i>Iho ja ihonalainen kudος</i></b>	<i>Yleinen</i>	Ääreisturvotus, mustelmat, ihon atrofia, akne
	<i>Tuntematon</i>	Angioedeema, petekia, telangiektasia, stria, ihon hypopigmentaatio ja hyperpigmentaatio, hirsutismi, ihottuma, eryteema, kutina, urtikaria, liikkahikoilu
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>	<i>Yleinen</i>	Kasvun hidastuminen (lapsilla), luukato, lihasheikkous
	<i>Tuntematon</i>	Luukuolio, patologiset luunmurtumat, lihasten surkastuminen, lihassairaus, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, lihaskipu
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Skleroderman munuaiskriisi *
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Epäsäännöllinen kuukautisvuoto
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	<i>Yleinen</i>	Haavan paranemisen heikkeneminen
	<i>Tuntematon</i>	Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa, väsymys, huonovointisuus

<i>Tutkimukset</i>	<i>Yleinen</i>	Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
	<i>Tuntematon</i>	Alaniiniaminotransaminaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransaminaasi- (ASAT) ja veren alkalisen fosfataasiarvojen kohoaminen; silmänpaineen kohoaminen; hiilihidraatti-toleranssin heikkeneminen; virtsan kalsiumpitoisuuden suureneminen; ihotestireaktioiden vaimeneminen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	<i>Tuntematon</i>	Jännerepeämä (etenkin akillesjänteessä), selkärangan puristusmurtuma

\* Skleroderman munuaiskriisin yleisyys vaihtelee potilaiden eri alaryhmissä. Suurin riski on ilmoitettu potilailla, joilla on diffuusi systeeminen skleroosi. Pienin riski on ilmoitettu potilailla, joilla on rajoittunut systeeminen skleroosi (2 %) ja lapsen systeeminen skleroosi (1 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Solomet depot c. bupivacain. hydrochlorid. injektionesteen yliannostus on epätodennäköinen.

#### 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.

Metyyliprednisoloni voidaan dialysoida.

#### Bupivakaiini

Jos bupivakaiinia joutuu verenkiertoon suuria määriä tahattoman suonensisäisen annostelun yhteydessä, toksiset vaikutukset ilmenevät nopeasti. Lievimpinä keskushermosto-oireina voi ilmetä levottomuutta, pyöräytystä, korvien soimista, näköhäiriöitä (kaksoiskuvat), suun ympäröivän puudutusta ja metallin makua suussa. Bupivakaiinin suorat sydänvaikutukset ovat muita paikallispuudutteita voimakkaammat. Suuret bupivakaiinipitoisuudet ovat arytmogeenisiä (kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia, bradykardia tai sinuspysähdys) ja heikentävät sydämen pumppausvoimaa.

Yliannostuksen tai myrkytyksen oireiden ilmaantuessa on välittömästi keskeytettävä bupivakaiinin annostelu ja ryhdyttävä tarvittaviin elintoimintojen tukeviin hoitotoimenpiteisiin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, systemisesti käytettävät kortikosteroideja sisältävät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: H02BX01.

Metyyliprednisoloni vaikuttaa muiden glukokortikosteroidien tapaan sitoutumalla soluliman steroidireseptoreihin. Muodostunut steroidireseptorikompleksi siirtyy tumaan, jossa se sitoutuu DNA:han ja säätelee tällä tavoin monien geenien transkriptioita ja edelleen proteiinisynteesiä. Glukokortikoidit estävät monien proteiinien synteesiä. Ne vähentävät esimerkiksi immuuni- ja inflammaatioverkoston kannalta tärkeiden sytokiinien ja nivelten destruktiivisissa prosesseissa tärkeiden entsyymien muodostumista. Tiettyjen proteiinien kuten esimerkiksi lipokortiinin synteesin lisääntymisellä on niin ikään huomattava merkitys glukokortikoidien neuroendokriinisissä vaikutuksissa. Näiden monimutkaisten vaikutusmekanismien tuloksena immuunivaste ja tulehdusvaste heikkenevät.

Glukokortikoidit mukaan lukien metyyliiprednisoloni vaimentavat tai estävät monien erilaisten ärsykkeiden kuten mekaanisten, kemiallisten, infektioiden tai immunologisten tekijöiden ja säteilyn aiheuttamaa immuuni- ja tulehdusvastetta. Glukokortikoidien vaikutus on siis pääasiassa palliatiivista. Metyyliprednisoloni on vahva, tulehdusta lievittävä steroidi. Sen tulehdusta estävä vaikutus on paljon voimakkaampi kuin prednisolonilla, ja se aiheuttaa sitä vähemmän natrium- ja nesteretenttiota.

Laskimoon annetun metyyliiprednisolonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuus on vähintään nelinkertainen verrattuna hydrokortisoniin laskettuna eosinofiilimäärän pienenemisen perusteella. Sama koskee suun kautta otettavan metyyliiprednisolonin ja hydrokortisonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuutta.

Glukokortikoidit vähentävät ACTH:n eritystä, endogeenisen kortisonin tuotantoa ja johtavat pitkäaikaishoidossa lisämunuaiskuoren atrofioitumiseen ja vajaatoimintaan. Glukokortikoidit vaikuttavat myös hiilihdydraattien, kalsiumin, D-vitamiinin, proteiinien ja lipidien aineenvaihduntaan.

Metaboliset vaikutukset puolestaan altistavat metyyliiprednisolonia käyttävät potilaat hyperglykemialle, osteoporoosille, lihasatrofialle ja dyslipidemialle. Monimuotoisesta vaikutusprofiilista johtuen glukokortikoidit vaikuttavat myös verenpaineeseen sekä mielialaan ja käyttäytymiseen.

Metyyliprednisolonilla on ainoastaan heikko mineralokortikoidivaikutus.

Bupivakaiini on amidirakenteinen paikallispuudute, joka salpaa natriumkanavia ja estää näin kipuaistimuksen kulun sensorisissa hermoissa. Bupivakaiini puuduttaa kipuhermosäikeet herkemmin kuin lihastoimintaa säätelevät säikeet.

Metyyliprednisolonin ja bupivakaiinin yhdistelmävalmisteella saadaan paikallisissa kiputiloissa puudutteen ansiosta nopea kivunlievitys, joka kestää bupivakaiinilla niin pitkään, että metyyliiprednisolonin tulehdusta rauhoittava vaikutus alkaa tulla merkittävästi esiin.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Metyyliprednisolonin farmakokineetiikka on lineaarinen ja antoreitistä riippumaton.

#### Imeytyminen

Metyyliprednisoloniasetaatti hydrolysoituu nopeasti metyyliiprednisoloniksi, jota imeytyy verenkiertoon nivelestä noin viikon, jolloin systeemiset pitoisuudet jäävät mataliksi. Sitoutumattoman

metyyliprednisolonin imeytymisaste todettiin yhtä suureksi annossa laskimoon ja lihakseen ja merkitsevästi suuremmaksi kuin metyyliiprednisolonin annossa suun kautta oraaliuoksena ja tabletteina.

Bupivakaiini imeytyy nivelistä ja pehmytkudoksista verenkiertoon, mutta sen systeemiset pitoisuudet jäävät mataliksi

#### Jakautuminen

Metyyliprednisoloni jakautuu kudoksiin laajasti, läpäisee veri-aivoesteen ja erittyy ihmisen rintamaitoon. Noin 77 % metyyliiprednisolonista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin.

Bupivakaiinista sitoutuu 95 % plasman valkuaisiin, lähinnä orosomukoidiin. Sen jakaantumistilavuus on 0,9 l/kg.

#### Biotransformaatio

Metyyliprednisoloni metaboloituu ihmisen maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Metabolia maksassa tapahtuu pääosin CYP3A4-entsyymin välityksellä.

Bupivakaiini metaboloituu maksassa kanta-ainetta heikommin aktiivisiksi metaboliiteiksi.

#### Eliminaatio

Metyyliprednisolonin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 1,8–5,2 tuntia.

Metyyliprednisolonin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1,4 ml/kg, ja sen kokonaispuhdistuma on noin 5–6 ml/min/kg. Anti-inflammatorisen vaikutuksen puoliintumisaika on 18–36 tuntia. Virtsaan erittyy muuttumattomana n. 5 %.

Bupivakaiinin puhdistuma on 7 ml/kg/min ja puoliintumisaika 2,5 tuntia. Virtsaan erittyy muuttumattomana 2 %. Bupivakaiinin puudutevaikutus kestää n. 8 tuntia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa, joissa lääkevalmistetta annettiin hiirille, rotille, kaniineille ja koirille laskimoon, vatsaonteloon, ihon alle, lihakseen tai suun kautta, ei todettu odottamattomia riskejä.

Kortikosteroidit ovat aiheuttaneet eläinkokeissa huuli- ja suulakihalkioita.

Metyyliprednisolonin ja bupivakaiinin paikalliseen käyttöön liittyvää merkityksellistä prekliinistä turvallisuustietoa ei ole.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi

Povidoni

Bentsyylialkoholi

Makrogoli 3000

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Avattu pakkaus säilyy 28 vuorokautta huoneenlämmössä (15–25 °C).

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Ei saa jäätyä. Herkkä valolle, säilytä alkuperäispakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Silikonoitu injektiopullo, lasi, tyyppi I, kirkas, kumitulppa; 2 ml ja 5 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Muut ohjeet: Ravistettava tasa-aineiseksi ennen käyttöä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9662

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.toukokuuta 1988  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.syyskuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.9.2018