

# 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 metyyliprednisoloniasetaattia 40 mg ja bupivakaiinihydrokloridia 5 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi 10 mg/ml.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.  
Valkoinen tasa-aineinen liete.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kivuliaat ei-bakteriaaliset artritit, 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 uusia 1–5 viikon välein. Injektio on annettava aseptisesti.

### 4.3 Vasta-aiheet

- systeeminen sieni-infektio
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille amidityypisille puudutteille
- intratekaalinen annostelu
- epiduraalinen annostelu
- laskimoon annostelu
- idiopaattinen trombosytopeninen purppura, kun valmistetta annetaan lihakseen.

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-oireyhtymän” (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 epästabiliileihin 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 varmistuttava siitä, ettei injektio osu suoneen.

Bupivakaiinia intra-artikulaarisesti annettaessa on oltava erityisen varovainen, jos epäillään äskettäin tapahtunutta suurta intra-artikulaarista traumaa tai jos kirurginen toimenpide on aiheuttanut niveleen laajat leikkauspinnat. Tällöin imeytyminen voi tehostua ja aiheuttaa suuria pitoisuuksia plasmassa.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat puudutetta postoperatiivisesti jatkuvana infuusiona niveleeseen. Useimmat raportoidut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleeseen. Koska vaikuttavia tekijöitä on useita ja koska vaikutusmekanismia koskevat tiedot eivät ole yhdenmukaisia tieteellisissä julkaisuissa, syytä ei ole osoitettu. Jatkuva nivelensisäinen infuusio ei ole tämän valmisteen hyväksytty käyttöaihe.

Kuten kaikki paikallisuudutteet, bupivakaiinikin, voi aiheuttaa akuutteja toksisia vaikutuksia keskushermostossa ja sydän-verenkiertojärjestelmässä, jos puudutteen pitoisuus veressä nousee toimenpiteen aikana suureksi. Tämä koskee tahatonta suonensisäistä injektiota sekä injektiota runsaasti verisuonia sisältävälle alueelle. Kammioperäistä arytmiää, kammiovärinä, äkillistä kardiovaskulaarista kollapsia sekä kuolemantapauksia on raportoitu suurten systeemisten

bupivakainipitoisuuksien yhteydessä.

Seuraavat varoitukset ja varotoimet koskevat etenkin kliinisesti merkittävää systeemistä altistusta:

#### Immunosuppressiiviset vaikutukset / infektioalttius

Kortikosteroidit saattavat lisätä infektioalttiutta, peittää infektion oireita, ja niiden käytön aikana voi ilmetä uusia infektoita. 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 kortikosteroidien käytävälle 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 enterokoliitti 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.

Kortikosteroidien saa käyttää aktiivisessa tuberkuloosissa vain jos tuberkuloosi on fulminantti tai disseminoitunut tai jos kortikosteroidien kanssa annetaan samanaikaisesti sopivaa tuberkuloosilääkitystä. Jos kortikosteroidien on annettava potilaalle, jolla on latentti tuberkuloosi tai tuberkuliiniherkkyys, 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 lisämunuaiskuoren 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 lisämunuaiskuoren 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 pienyydestä.

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.

Kilpirauhasen liikatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on metyyliprednisolonista aiheutuva hypokaleemia, voi esiintyä tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta. Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta on epäiltävä, jos metyyliprednisolonihoitoa saavalla potilaalla on lihasteikkouden oireita tai löydöksiä, etenkin jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminta. Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta epäiltäessä on välittömästi aloitettava veren kaliumpitoisuuden seuranta ja annettava asianmukaista hoitoa veren kaliumpitoisuuden palauttamiseksi normaalille tasolle.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

#### Psykkiset häiriöt

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

Systemisten 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 systemisten 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. kohta 4.3).

Kortikosteroideja saavilla potilailla on raportoitu epiduraalista lipomatoosia, yleensä suuriannoksen pitkäaikaiskäytön 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 saavalla potilaalla voi ilmetä tavallista enemmän sekundaarisia sieni- ja virusperäisiä silmäinfektioita.

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

### 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 elektrolyytihäiriöitä/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 syklisesti 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.

Kortikosteroidien vaikutus tehostuu maksakirroosia sairastavilla potilailla.

#### Vaikutukset luustoon ja lihaksiin

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuuttia lihassairautta. Se ilmenee useimmiten potilailla, joilla on häiriöitä 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 hengitysilihaksiin ja aiheuttaa jopa nelirajahalvauksen. Kreatiiniikinaasiarvo 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.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu syöpää (mukaan lukien hematologiset syövät ja kiinteät kasvaimet) sairastavilla potilailla käytettäessä systeemisiä kortikosteroideja joko pelkästään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa. Potilaita, joilla on suuri tuumorilyysioireyhtymän riski (kuten potilailla, joilla on nopeakasvuisia kasvaimia tai suuri kasvaintaakka tai jotka ovat herkkiä sytostaattisille aineille), on seurattava tarkasti ja ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.

### *Pediatriset potilaat*

Säilytysaine bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä") eikä tätä lääkevalmistetta siksi saa antaa keskosille ja vastasyntyneille (ks. kohta 4.3). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta.

Kumuloitumisen suurentuneen riskin takia bentsyylialkoholia sisältäviä lääkemuotoja ei pidä käyttää yli 1 viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei se ole välttämätöntä.

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavan imeväisen/lapsen kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin. Pitkäaikaista, 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.

Keskosena syntyneille imeväisille voi metyyliprednisolonin annon jälkeen kehittyä hypertrofinen kardiomyopatia, joten sydämen toiminnasta ja rakenteesta on tehtävä asianmukainen diagnostinen arvio, ja niitä on seurattava.

### Apuaineet

Valmiste sisältää bentsyylialkoholia 10 mg/ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. On huomioitava kaikista lähteistä saatava bentsyylialkoholin kokonaismäärä, ja suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa tai jotka ovat raskaana tai imettävät, sillä heillä on bentsyylialkoholin kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

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

#### Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat etenekin kliinisesti merkittävää systeemistä altistusta:

Metyyliprednisoloni 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 metyyliprednisolonin) pitoisuutta veressä. Kun potilas käyttää myös CYP3A4:n estäjää, metyyliprednisolonin 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-proteasiinin estäjät (esim. indinaviiri ja ritonaviiri), siklosporiini ja etinyyliestradioli/noretisteroni. Myös greippimehu on CYP3A4:n estäjä.

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

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

CYP3A4-substraatit: Silloin kun potilas käyttää myös jotain muuta CYP3A4-substraattia, metyyliprednisolonin 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.

Metyyliprednisolonin 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.



Metyylijprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on ilmoitettu konvulsioita.

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

Metyylijprednisoloni voi vaikuttaa isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.

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

**Taulukko 1. Metyylijprednisolonin ja muiden lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön liittyviä tärkeitä muita yhteisvaikutuksia/vaikutuksia**

<b>Lääkeaineryhmä tai -tyyppi - lääkeaine tai jokin muu aine</b>	<b>Yhteisvaikutus/vaikutus</b>
Antibakteriaallinen aine - fluorokinolonit	Fluorokinolonien ja glukokortikosteroidien samanaikainen anto suurentaa erityisesti iäkkäiden potilaiden jännerepeämien riskiä.
Antikoagulantit (suun kautta otettavat)	Metyylijprednisolonin 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.
Antikoliiniesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliiniesteraasien vaikutusta <i>myasthenia gravis</i> -tapauksissa.
Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit saattavat suurentaa verensokeripitoisuutta, antihyperglykeemisten lääkkeiden annoksia on ehkä muutettava.
Aromataasin estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidin aiheuttama lisämunuaisen suppressio voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia umpierityksen muutoksia.
Immuunivastetta heikentävät lääkkeineet	Metyylijprednisolonilla on additiivisia immunosuppressiivisia vaikutuksia samanaikaisessa annossa muiden immuunivastetta heikentävien lääkeaineiden kanssa; tämä voi lisätä sekä hoitovaikutuksia että haittavaikutuksia.

Tulehduskipulääkkeet - asetyylihalisyylihapo suurina annoksina	1) Kortikosteroidien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi suurentaa ruoansulatuselimistön verenvuotojen ja haavaumien riskiä. 2) Metyylijprednisoloni saattaa suurentaa suurina annoksina käytetyn asetyylihalisyylihapon puhdistumaa. Metyylijprednisolonilääkityksen 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 kalsiuminestäjiä saavilla potilailla on syytä noudattaa varovaisuutta mahdollisen additiivisen sydänvaikutuksen takia. Propranololi ja mahdollisesti muutkin beetasalpaajat saattavat hidastaa bupivakaiinin puhdistumaa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Metyylijprednisoloni ja bupivakaiini läpäisevät istukan ja erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ennen kuin tätä lääkevalmistetta annetaan raskaana oleville tai imettäville naisille tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on punnittava kortikosteroidilääkityksen mahdollisia hyötyjä siitä äidille ja alkion tai sikiölle mahdollisesti koituvia haittavaikutuksia vasten. Selkeästi perustellusta paikallishoidosta ei kuitenkaan ole tarpeen pidättäytyä raskauden eikä imetyksen aikana.

#### Raskaus

Eläintutkimusten mukaan tiineille naaraille annetut kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa poikkeamia sikiöiden kehitykseen, kuten suulakihalkioita ja kohdunsisäisen kasvun hidastumista, sekä vaikuttaa aivojen kasvuun ja kehitykseen. Metyylijprednisolonia 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 lisämunuaisten vajaatoiminta on harvinainen lapsilla, jotka ovat sikiöaikanaan altistuneet kortikosteroideille, suurille kortikosteroidiannoksille altistuneita lapsia on seurattava tarkoin ja heidät on tutkittava lisämunuaisten 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.

Bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan (ks. kohta 4.4).

#### 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

Kortikosteroidien on eläinkokeissa todettu heikentävän hedelmällisyyttä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn 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 on raportoitu vasta-aiheisen intratekaalisen/epiduraalisen antoreitin yhteydessä: lukinkalvotulehdus, maha-suolikanavan toiminnallinen häiriö/virtsarakon toimintahäiriö, päänsärky, aivokalvontulehdus, parapareesi/paraplegia, kouristuskohtaukset ja tuntohäiriöt.

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 esiintyvyyden 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)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<i>Tuntematon</i>	Lääkeyliherkkyysoireet (mukaan lukien anafylaktiset ja sitä muistuttavat reaktiot, joihin voi liittyä verenkiertosokki, sydämenpysähdys, bronkospasmi)
<b>Veri ja imukudos</b>	<i>Tuntematon</i>	Leukosytoosi
<b>Umpieritys</b>	<i>Yleinen</i>	Elimistön oman kortikotropiini- ja kortisolierityksen esto (pitkäaikaishoidossa), Cushingin oireyhtymän kaltainen tila
	<i>Tuntematon</i>	Hypopituitarismi, steroidien vieroitusoireyhtymä
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<i>Yleinen</i>	Natriumretentio, nesteretentio
	<i>Tuntematon</i>	Glukoosintoleranssin heikkeneminen, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, metaboliininen asidoosi, insuliinin (tai diabeetikon suun kautta otettavien hypoglykemisten lääkkeiden) tarpeen lisääntyminen, negatiivinen typpitasapaino (proteiinikatabolian vuoksi), veren ureapitoisuuden suureneminen, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painonnousuun), lipomatoosi, epiduraalinen lipomatoosi
<b>Psykkiset häiriöt</b>	<i>Yleinen</i>	Masentuneisuus, euforinen mieliala
	<i>Tuntematon</i>	Mielialanvaihtelut, psyykinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset, psykoottiset häiriöt (myös mania, harhaluulot, aistiharhat ja skitsofrenia tai sen paheneminen), sekavuus, mielenterveyshäiriö, ahdistuneisuus, persoonallisuusmuutokset, epänormaali käyttäytyminen, unettomuus, ärtyneisyys
<b>Hermosto</b>	<i>Tuntematon</i>	Kallonsisäisen paineen suureneminen (johon liittyy papilledeema [hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen suureneminen]), konvulsiot, muistinmenetykset, kognitiivinen toimintahäiriö, heitehuimaus, päänsärky

<b>Silmät</b>	<i>Yleinen</i>	Kaihi
	<i>Tuntematon</i>	Eksoftalmus, glaukooma, korioretinopatia, sarveiskalvon ohentuminen, kovakalvon ohentuminen, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<i>Tuntematon</i>	Kiertohuimaus
<b>Sydän</b>	<i>Tuntematon</i>	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (alttiilla potilailla), sydämen rytmihäiriö, sydäninfarktin jälkeinen sydänlihaksen repeytymä
<b>Verisuonisto</b>	<i>Yleinen</i>	Hypertensio
	<i>Tuntematon</i>	Hypotensio, valtimoembolia, tromboottiset tapahtumat
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<i>Tuntematon</i>	Hikka, keuhkoembolia
<b>Ruoansulatuselimistö</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>Maksa ja sappi</b>	<i>Tuntematon</i>	Maksatulehdus, maksaentsyymipitoisuuksien nousu
<b>Iho ja ihonalainen kudos</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>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<i>Yleinen</i>	Kasvun hidastuminen (lapsilla), luukato, lihasheikkous
	<i>Tuntematon</i>	Luukuolio, patologiset luunmurtumat, lihasten surkastuminen, lihassairaus, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, lihaskipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<i>Tuntematon</i>	Skleroderman munuaiskriisi *
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<i>Tuntematon</i>	Epäsäännöllinen kuukautisvuoto
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<i>Yleinen</i>	Haavan paranemisen heikkeneminen
	<i>Tuntematon</i>	Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa, väsymys,

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

\* 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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, pyörrytystä, korvien soimista, näköhäiriöitä (kaksoiskuvat), suun ympäröivän puudutusta ja metallin makua suussa. Bupivakaiinin suorat sydänvaikutukset ovat muita paikallispuudutteita voimakkaammat. Suuret bupivakaiinipitoisuudet ovat arytmoogeenisiä (kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia, bradykardia tai sinus pysähdys) ja heikentävät sydämen pumppausvoimaa.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Metyyilprednisoloni 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 metyyilprednisoloni 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. Metyyilprednisoloni on vahva, tulehdusta lievittävä steroidi. Sen tulehdusta estävä vaikutus on paljon voimakkaampi kuin prednisolonilla, ja se aiheuttaa sitä vähemmän natrium- ja nesteretentiota.

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

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

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

Metyyilprednisolonilla 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.

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

Metyyilprednisolonin farmakokinetiikka on lineaarinen ja antoreitistä riippumaton.

### Imeytyminen

Metyyiliprednisoloniasetaatti hydrolysoituu nopeasti metyyiliprednisoloniksi, jota imeytyy verenkiertoon nivelestä noin viikon, jolloin systeemiset pitoisuudet jäävät mataliksi. Sitoutumattoman metyyiliprednisolonin imeytymisaste todettiin yhtä suureksi annossa laskimoon ja lihakseen ja merkitsevästi suuremmaksi kuin metyyiliprednisolonin annossa suun kautta oraaliliuoksena ja tabletteina.

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

### Jakautuminen

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

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

### Biotransformaatio

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

Bupivakaiini metaboloituu maksassa kanta-ainetta heikommin aktiivisiksi metaboliiteiksi.

### Eliminaatio

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

Metyyiliprednisolonin 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 (ks. säilytys kohdasta 6.4).

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Muut ohjeet: Ravistettava tasa-aineiseksi ennen käyttöä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
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**

3.12.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solomet depot c. bupivacain. hydrochlorid. 40 mg/ml + 5 mg/ml injektionsvätska, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 40 mg metylprednisolonacetat och 5 mg bupivakainhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: bensylalkohol 10 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.

Vit homogen suspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Smärtsam icke-bakteriell artrit såsom reumatoid artrit och artros som endast påverkar ett fåtal leder. Smärtsamma periartikulära inflammationer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Obs! Preparatet får inte ges intravenöst. Injektionsvätskan får inte ges till prematurer eller nyfödda eftersom den innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.3 och 4.4).

I leder 0,1–2 ml beroende på storlek. För andra områden med smärtsam inflammation, såsom bursa och senhölje, 0,1–0,75 ml. Dosen kan förnyas med 1–5 veckors mellanrum. Injektionen ska ges aseptiskt.

#### 4.3 Kontraindikationer

- systemisk svampinfektion
- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra bedövningsmedel av amidtyp
- intratekal dosering
- epidural dosering
- intravenös dosering
- idiopatisk trombocytopen purpura när produkten administreras intramuskulärt.

Patienter som behandlas med kortikosteroider i immunsuppressiva doser får inte ges vacciner som innehåller levande eller försvagade levande patogener.

Solomet injektionsvätska innehåller bensylalkohol och får inte ges till prematurer och nyfödda, eftersom bensylalkohol kan orsaka en livshotande andningsblockering, ett s.k. ”gaspingsyndrom” (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Följande varningar och försiktighetsåtgärder gäller vid lokalt administrerad injektion:

Injektion av kortikosteroider i ledhålan kan ge upphov till både systemiska och lokala effekter.

Intraartikulär administrering av kortikosteroider är associerad med en betydande risk för inflammation, särskilt risken för bakteriell infektion via injektionen. Biverkningar liknande neuropatisk artropati har rapporterats, framför allt vid upprepade injektioner.

Före injektionen måste ledvätskan ovillkorligen undersökas för att utesluta bakteriell infektion.

Tydlig ökning av smärta och lokal svullnad, begränsad rörlighet i leden, feber och sjukdomskänsla tyder på septisk artrit. Om en patient diagnostiseras med sepsis ska lämplig antimikrobiell behandling inledas.

Steroider ska inte injiceras i en inflammerad led.

Kortikosteroider ska inte injiceras i instabila leder.

Aseptisk teknik är nödvändig för att undvika infektioner och kontaminering.

Kortikosteroidkristaller undertrycker inflammatoriska reaktioner i huden, men de kan också orsaka cellys och fysikalisk-kemiska förändringar i bindvävens grundsubstans. Detta leder ibland till förändringar i huden och/eller subkutan vävnad som kan orsaka gropar på injektionsstället. Hur stor förändringen är beror på mängden injicerad kortikosteroid. Vävnaderna förnyas vanligtvis helt inom några månader eller efter att alla kortikosteroidkristaller har absorberats.

För att förhindra atrofi i huden eller subkutan vävnad ska den rekommenderade dosen inte överskridas. Dosen ska om möjligt fördelas på flera små injektioner på lesionsområdet.

Doserna får inte injiceras för ytligt i en lesion, särskilt inte i synliga områden hos patienter med mycket pigmenterad hud eftersom subkutan atrofi och depigmentering har rapporterats.

Vid injektion i ledhåla och muskler måste injektionstekniken vara sådan att injektion eller läckage i huden undviks. Injektion i deltamuskeln ska undvikas eftersom den medför en stor risk för atrofi i den subkutana vävnaden.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid intratekal/epidural administrering (se avsnitt 4.3). Det måste säkerställas att injektionen inte träffar en ven.

Vid intraartikulär administrering av bupivakain ska särskild försiktighet iaktas om ett nyligen inträffat stort intraartikulärt trauma misstänks eller om ett kirurgiskt ingrepp har orsakat stora snittytor på leden. I detta fall kan absorptionen förstärkas och orsaka höga plasmakoncentrationer.

Efter marknadsintroduktionen har kondrolys rapporterats hos patienter som får bedövningsmedlet postoperativt som en kontinuerlig infusion i leden. Största delen av de rapporterade kondrolysfallen har varit förknippade med axelleden. Eftersom det finns flera faktorer som påverkar detta, och eftersom data om verkningsmekanismen inte är entydiga i vetenskapliga publikationer har orsaken inte påvisats. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för detta preparat.

Såsom alla lokalbedövningsmedel kan även bupivakain orsaka akuta toxiska effekter i det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet om koncentrationen av bedövningsmedlet stiger högt i blodet under ingreppet. Detta gäller oavsiktlig intravenös injektion och injektion på ett område med mycket blodkärl. Kammararytmi, kammarflimmer, plötslig kardiovaskulär kollaps och dödsfall har rapporterats i samband med höga systemiska bupivakainkoncentrationer.

Följande varningar och försiktighetsåtgärder gäller framför allt kliniskt signifikant systemisk exponering:

#### Immunsuppressiva effekter/infektionsbenägenhet

Kortikosteroider kan öka infektionsbenägenheten, maskera infektionssymtom och under behandlingen kan nya infektioner uppkomma. Kortikosteroider kan försämra patientens motståndskraft och försvåra lokaliseringen av infektioner. Förekomsten av infektioner var som helst i kroppen orsakade av patogener (virus, bakterier, svampar, protozoer eller maskar) kan ha samband med användning av kortikosteroider ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel som påverkar cellmedierad eller antikroppsmedierad immunitet eller neutrofilaktivitet. Dessa infektioner kan vara lindriga men även allvarliga och ibland dödliga. Behandling med höga doser av kortikosteroider ökar förekomsten av infektionskomplikationer.

Patienter som använder immunsuppressiva läkemedel är mer mottagliga för infektioner än friska individer. Till exempel vattkoppor eller mässling kan ha ett mer allvarligt eller till och med dödligt förlopp hos icke immuniserade barn och vuxna som behandlas med kortikosteroider.

Största försiktighet rekommenderas även vid behandling med kortikosteroider om patienten har en känd eller misstänkt parasitinfektion såsom en infektion med *Strongyloides* (nematod). Hos dessa patienter kan immunsuppression på grund av kortikosteroider leda till superinfektion med *Strongyloides* och infektionsspridning i samband med omfattande migration av larver. Detta kan ofta åtföljas av svår enterokolit och potentiellt dödlig gramnegativ septikemi.

Vaccination med levande eller försvagade patogener är kontraindicerat för patienter som behandlas med immunsuppressiva kortikosteroiddosor. Dessa patienter kan vaccineras med avdödade eller inaktiverade patogener, men svaret på sådana vacciner kan vara svagare. Indicerade vaccinationer kan ges till patienter som behandlas med icke immunsuppressiva doser av kortikosteroider.

Kortikosteroider får användas vid aktiv tuberkulos endast om tuberkulosen är fulminant eller disseminerad eller om lämplig tuberkulosmedicinering ges tillsammans med kortikosteroider. Om kortikosteroider ska administreras till en patient med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet ska patienten övervakas noga eftersom sjukdomen kan aktiveras. Vid långvarig kortikosteroidbehandling ska dessa patienter behandlas med profylaktisk medicinering.

Kaposi sarkom har rapporterats hos patienter som behandlas med kortikosteroider. Utsättning av kortikosteroidbehandling kan leda till klinisk remission.

#### Blodet och lymfsystemet

Försiktighet ska iakttas när acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) används i kombination med kortikosteroider.

#### Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan uppstå. Eftersom sällsynta fall av hudreaktioner eller anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner har inträffat hos vissa patienter vid kortikosteroidbehandling ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas innan kortikosteroider administreras, särskilt för patienter med känd läkemedelsallergi.

#### Endokrina effekter

Långtidsbehandling med farmakologiska doser av kortikosteroider kan hämma hypotalamus-hypofys-binjureaxelns funktion (sekundär binjurebarkssvikt). Binjurebarkssviktens svårighetsgrad och varaktighet varierar mellan olika patienter och beror på dos, doseringsintervall, administreringstidpunkt och glukokortikoidbehandlingens längd.

Plötslig utsättning av glukokortikoidbehandling kan även leda till akut, dödlig binjuresvikt.

Läkemedelsinducerad binjurebarkssvikt ska om möjligt minimeras genom gradvis dosminskning. Denna relativa insufficiens kan kvarstå i månader efter avslutad behandling. Därför ska

hormonbehandling påbörjas hos patienter med stressande situationer under utsättningsperioden. Om insöndringen av mineralkortikosteroider minskar ska samtidig behandling med salttillskott och/eller mineralkortikosteroider ges.

Patienter som utsätts för onormalt svår stress under kortikosteroidbehandling, ska ges en större dos än normalt av snabbverkande kortikosteroider före, under och efter stressande situationer.

Plötsligt utsättande av glukokortikosteroider kan leda till ett steroidrelaterat "utsättningsyndrom" som uppenbarligen inte är relaterat med binjurebarkssvikt. Symtom på detta syndrom inkluderar anorexi, illamående, kräkningar, letargi, huvudvärk, feber, ledvärk, fjällande hud, muskelsmärta, viktnedgång och/eller hypotoni. Dessa effekter har ansetts bero på förändrade glukokortikoidkoncentrationer snarare än låga kortikosteroidkoncentrationer i blodet.

Eftersom glukokortikosteroider kan orsaka eller förvärra Cushings syndrom får patienter med Cushings syndrom inte behandlas med dem.

Effekten av kortikosteroider är starkare än normalt hos patienter med hypothyreoidism.

Tyreotoxisk periodisk paralys kan inträffa hos patienter med hypertyreos och med metylprednisoloninducerad hypokalemi. Tyreotoxisk periodisk paralys ska misstänkas hos patienter som behandlas med metylprednisolon och uppvisar tecken eller symtom på muskelsvaghet, särskilt hos patienter med hypertyreos. Om tyreotoxisk periodisk paralys misstänks ska kaliumnivåerna i blodet omedelbart övervakas och hanteras på ett adekvat sätt för att säkerställa att kaliumnivåerna i blodet återgår till det normala.

#### Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, inklusive metylprednisolon, kan öka blodsockerhalten, förvärra diabetes och predisponera patienter med långvarig kortikosteroidbehandling för diabetes.

#### Psykiska störningar

Psykiska störningar som eufori, sömnlöshet, humörsvängningar, personlighetsförändringar, djup depression eller uppenbara psykotiska symtom kan uppstå vid användning av kortikosteroider. Tillståndet kan förvärras vid användning av kortikosteroider om patienten är emotionellt instabil eller har psykotiska tendenser.

Potentiellt allvarliga psykiska biverkningar kan förekomma vid användning av systemiska steroider. Symtomen uppträder vanligtvis några dagar eller veckor efter behandlingsstart. De flesta reaktioner försvinner antingen efter dosreduktion eller avslutad behandling men specifik behandling kan behövas. Psykiska effekter har rapporterats efter avslutad behandling med kortikosteroider. Frekvensen för dessa effekter är okänd. Patienten och/eller vårdgivaren ska uppmanas att kontakta läkare om psykiska symtom uppstår, särskilt om patienten misstänks vara deprimerad eller har självmordstankar. Patienten och/eller vårdgivaren ska vara medvetna om de potentiella psykiska effekterna som kan förekomma när kortikosteroiddosen minskas eller genast efter avslutad kortikosteroidbehandling.

Användning av systemiska kortikosteroider ska övervägas särskilt noga och patientens tillstånd ska övervakas om patienten eller en nära släkting har eller har haft en allvarlig psykisk störning (t.ex. depression, bipolär sjukdom eller tidigare kortikosteroidinducerad psykos).

#### Effekter på nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med kramper.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med *myasthenia gravis* (se även text gällande muskelsjukdom under *Effekter på ben och muskler*).

Svåra biverkningar har rapporterats vid intratekal/epidural administrering (se avsnitt 4.3).

Epidural lipomatos, vanligtvis i samband med långvarig användning i hög dos, har rapporterats hos

patienter som behandlas med kortikosteroider.

#### Effekter på ögonen

På grund av risken för perforation i hornhinnan ska försiktighet iakttagas vid användning av kortikosteroider vid okulär *herpes simplex*-infektion. Noggrann övervakning av patienten är också viktig om patienten har glaukom eller om det finns glaukom i släkten.

#### Synrubbning

Synrubbningar kan rapporteras vid användning av systemiska eller topikala kortikosteroider. Om en patient utvecklar symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar ska patienten hänvisas till ögonläkare för utredning av möjliga orsaker till symtomen. Dessa kan vara grå starr, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati vilka har rapporterats efter användning av systemiska eller topikala kortikosteroider.

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (särskilt hos barn), exoftalmus eller ökat intraokulärt tryck. En ökning av det intraokulära trycket kan leda till glaukom som i sin tur kan skada synnerven. Patienter som får glukokortikosteroider kan få sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat oftare än vanligt.

Kortikosteroidbehandling har associerats med central serös korioretinopati som kan leda till näthinneavlossning.

#### Effekter på hjärta och blodkärl

Glukokortikoider orsakar biverkningar på hjärtkärlsystemet såsom dyslipidemi och hypertoni. Höga glukokortikoiddoser och långvarig behandling kan således predisponera patienter med diagnostiserade kardiovaskulära riskfaktorer även för ytterligare kardiovaskulära händelser. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos dessa patienter, särskild uppmärksamhet ägnas åt riskfaktorer och hjärtfunktionen övervakas vid behov. Komplikationerna vid kortikosteroidbehandling kan minskas med en låg dos som ges varannan dag.

Efter snabb intravenös administrering av höga doser med metylprednisolonnatriumsuccinat (doser över 0,5 g under mindre än 10 minuter) har hjärtarytmier och/eller cirkulationskollaps och/eller hjärtstillestånd rapporterats. Bradykardi har också rapporterats under och efter administrering av sådana doser. Orsaken till bradykardi kan dock vara en annan än infusionens hastighet eller duration.

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet och endast i kritiska fall hos patienter med kongestiv hjärtsvikt. Patientens tillstånd ska övervakas noga vid kongestiv hjärtsvikt eller en nyligen genomgången hjärtinfarkt (hjärtmuskelruptur har rapporterats).

Eftersom produkten innehåller bupivakain ska försiktighet iakttagas vid överledningsstörningar.

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med högt blodtryck. Försiktighet ska iakttagas också vid behandling av patienter med hjärtmedicinering såsom digoxin, eftersom kortikosteroider kan orsaka elektrolyttrubbningar/hypokalemi (se avsnitt 4.8).

Trombos, inklusive venös tromboembolism, har rapporterats vid användning av kortikosteroider. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter som har eller är predisponerade för tromboembolisk sjukdom.

#### Effekter på magtarmkanalen

Det finns inga entydiga data om peptiska sår som utvecklas under behandlingen beror på kortikosteroider. Glukokortikoidbehandling kan dock maskera symtom på peptiska sår så att perforation eller blödning kan utvecklas utan större smärta. Glukokortikoidbehandling kan också maskera symtom och tecken på peritonit eller andra störningar i magtarmkanalen såsom perforation, obstruktion eller pankreatit.

I kombinationsterapi med icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel finns det en

ökad risk för att utveckla sår i magtarmkanalen.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om det finns risk för perforation, abscess eller annan pyogen infektion hos patienter med icke-specifik ulcerös kolit, divertikulit, nyopererad tarmanastomos eller aktivt eller latent peptiskt sår.

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka akut pankreatit.

#### Effekter på levern och gallan

Läkemedelsinducerad leverskada, såsom akut hepatit eller förhöjda leverenzymkoncentrationer, kan bero på cykliskt intravenöst administrerat metylprednisolon (vanligtvis med en startdos på minst 1 g/dygn). Sällsynta fall av levertoxicitet har rapporterats. Det kan ta flera veckor eller längre innan de uppträder. I de flesta fall har biverkningarna observerats försvinna efter avslutad behandling. Därför är lämplig övervakning nödvändig.

Patienter med levercirros får en förstärkt effekt av kortikosteroider.

#### Effekter på ben och muskler

Akut muskelsjukdom har rapporterats vid höga doser av kortikosteroider. Den förekommer oftast hos patienter med nedsatt neuromuskulär funktion (t.ex. *myasthenia gravis*) och hos patienter som får samtidig behandling med antikolinerga medel, såsom neuromuskulärt blockerande medel (t.ex. pankuronium). En sådan akut muskelsjukdom är generell och kan påverka ögonen eller andningsmusklerna och till och med orsaka kvadrilegi. Kreatinkinasvärdet kan vara förhöjt. Klinisk förbättring eller återhämtning kan ta veckor eller år.

Osteoporos är en vanlig men sällan identifierad biverkning av långvarig glukokortikoidbehandling i hög dos.

#### Njur- och urinvägssjukdomar

##### *Akut njurkris (scleroderma renal crisis)*

Försiktighet ska iakttas hos patienter med systemisk skleros, eftersom en ökad förekomst av (möjligen dödlig) njurkris vid sklerodermi och hypertoni och minskad urinproduktion har observerats med kortikosteroider, inklusive metylprednisolon. Därför ska blodtryck och njurfunktion (s-kreatinin) kontrolleras regelbundet. Blodtrycket ska kontrolleras noga om njurkris misstänks.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Undersökningar

Måttliga och stora doser av hydrokortison och kortison kan höja blodtrycket, öka natrium- och vattenretentionen och kaliumutsöndringen. Sådana effekter är sällsynta och förekommer endast vid höga doser av syntetiska derivat. Det kan vara nödvändigt att minska användningen av salt och komplettera kosten med kalium. Alla kortikosteroider ökar utsöndringen av kalcium.

#### Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för att behandla traumatisk hjärnskada.

Resultaten från en multicenterprövning visade ökad dödlighet vid 2 veckor och 6 månader efter trauma hos patienter som fick metylprednisolon jämfört med patienter som fick placebo. Detta orsakssamband med metylprednisolonbehandling har inte fastställts.

#### Andra varningar

Försiktighet ska iakttas vid långvarig kortikoidbehandling hos äldre, eftersom behandlingen kan öka risken för osteoporos och vätskeretention, vilket kan orsaka högt blodtryck.

Samtidig administrering av metylprednisolon och fluorokinoloner ökar risken för senruptur, särskilt hos äldre patienter.

Komplikationer av glukokortikoidbehandling beror på dosens storlek och behandlingens duration.

Biverkningar och fördelar ska bedömas separat för varje patient med avseende på dos och behandlingstid för att avgöra om patienten ska ges daglig eller periodisk behandling.

Den lägsta möjliga kortikosteroiddosen ska användas för patienten. När nedtrappning blir möjlig ska den göras gradvis.

Potentiellt fatala feokromocytomrelaterade kriser har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Patienter med misstänkt eller bekräftad feokromocytom ska inte ges kortikosteroider annat än efter noggrann nytta/riskbedömning.

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter med maligniteter, inklusive hematologiska maligniteter och solida tumörer, efter användning av systemiska kortikosteroider enbart eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, såsom patienter med snabbväxande tumörer, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

### *Pediatrisk population*

Konserveringsmedlet bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gaspingsyndrom"), och därför får detta läkemedel inte ges till prematurer och nyfödda (se avsnitt 4.3). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd.

Formuleringar som innehåller bensylalkohol ska inte användas längre än 1 vecka till barn under 3 års ålder om inte det är absolut nödvändigt, på grund av ökad risk för ackumulering.

Tillväxt och utveckling hos spädbarn/barn som får långvarig kortikosteroidbehandling ska uppföljas noga. Tillväxten kan avstanna hos barn med långvarig, daglig behandling med glukokortikoider i uppdelade doser. Därför får sådan behandling endast ges i de mest akuta fallen.

Särskilt hos spädbarn och barn associeras långvarig kortikosteroidbehandling med risk för ökat intrakraniellt tryck.

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka pankreatit hos barn.

Hypertrofisk kardiomyopati kan utvecklas efter administrering av metylprednisolon till för tidigt födda barn, och därför ska lämplig diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtfunktion och hjärtstruktur utföras.

### Hjälpämnen

Preparatet innehåller 10 mg/ml bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. 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).

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Vid lokal användning har kombinationspreparatet med metylprednisolon och bupivakain endast ett fåtal betydelsefulla interaktioner med andra läkemedel.



Följande interaktioner gäller framför allt kliniskt signifikant systemisk exponering:

Metylprednisolon är ett substrat för enzymet cytokrom P450 som huvudsakligen metaboliseras av enzymet CYP3A4. CYP3A4 är det dominerande enzymet i den bredaste CYP-underfamiljen i levern hos vuxna. Det katalyserar 6-beta-hydroxylering av steroider och är ett viktigt initialt steg i metabolismen av både endogena och syntetiska kortikosteroider. Även många andra substanser är substrat för CYP3A4 och några av dem (inklusive andra läkemedel) har visat sig förändra metabolismen av glukokortikoider genom att inducera eller hämma CYP3A4.

CYP3A4-hämmare: Aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar i allmänhet leverclearance och ökar blodkoncentrationen av aktiva substanser som fungerar som CYP3A4-substrat (såsom metylprednisolon). När patient även använder en CYP3A4-hämmare kan dosen av metylprednisolon behöva justeras för att undvika steroidrelaterad toxicitet.

Samtidig användning med CYP3A-hämmare, såsom preparat som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar, och i så fall ska patienterna observeras för systemiska kortikosteroidbiverkningar.

Läkemedel i denna grupp innefattar t.ex. erytromycin, klaritromycin, troleandomycin, ketokonazol, itraconazol, isoniazid, diltiazem, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, HIV-proteasinhämmare (t.ex. indinavir och ritonavir), ciklosporin och etinylöstradiol/noretisteron. Grapefruktjuice är också en hämmare av CYP3A4.

CYP3A4-inducerare: Aktiva substanser som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar i allmänhet leverclearance och minskar således blodkoncentrationerna av aktiva substanser som fungerar som CYP3A4-substrat. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan kräva en dosökning av metylprednisolon för att uppnå önskat behandlingssvar.

Aktiva substanser i denna grupp är till exempel rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, primidon och fenytoin.

CYP3A4-substrat: Vid samtidig behandling med ett annat CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon antingen hämmas eller induceras och dosen måste justeras därefter. Samtidig användning av dessa aktiva substanser kan öka sannolikheten för biverkningar av någon av de enskilda aktiva substanserna.

Samtidig administrering av metylprednisolon och takrolimus kan minska koncentrationen av takrolimus.

Samtidig användning av ciklosporin och metylprednisolon hämmar deras ömsesidiga metabolism, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av det ena eller båda läkemedlen. Därför kan biverkningar som ses vid monoterapi lättare uppstå vid samtidig användning. Konvulsioner har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och ciklosporin.

Kortikosteroider kan påskynda metabolismen av HIV-proteashämmare och därmed minska deras plasmakoncentrationer.

Metylprednisolon kan påverka acetyleringshastigheten och clearance av isoniazid.

Andra än CYP3A4-medierade effekter: Tabell 1 visar andra interaktioner och effekter associerade med användning av metylprednisolon.

**Tabell 1. Andra viktiga interaktioner/effekter vid samtidig användning av metylprednisolon och andra aktiva substanser**

Grupp eller typ av läkemedel - aktiva substanser eller annat ämne	Interaktion/effekt
Antibakteriell substans - fluorokinoloner	Samtidig administrering av fluorokinoloner och glukokortikosteroider ökar risken för senrupturer, särskilt hos äldre patienter.
Antikoagulantia (orala)	Effekten av metylprednisolon på orala antikoagulantia varierar. Både ökade och minskade antikoagulanseffekter har rapporterats vid samtidig administrering av antikoagulantia och kortikosteroider. Därför ska blodkoagulationsvärdena övervakas för att bevara önskad antikoagulanseffekt.
Antikolinerga substanser - neuromuskulära blockerare	Kortikosteroider kan förändra effekten av antikolinerga substanser. 1) Akut muskelsjukdom har rapporterats vid samtidig användning av höga doser av kortikosteroider och antikolinerga substanser, såsom neuromuskulära blockerare (för ytterligare information, se avsnitt 4.4, Effekter på ben och muskler). 2) Antagonism av neuromuskulär överföring av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som använder kortikosteroider. Detta är en förväntad interaktion med kompetitiva neuromuskulära blockerare vid samtidig användning.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekten av antikolinesteraser vid <i>myasthenia gravis</i> .
Antidiabetika	Eftersom kortikosteroider kan öka blodglukoskoncentrationen kan dosen av antihyperglykemiska läkemedel behöva justeras.
Aromatashämmare - aminoglutetimid	Aminoglutetimidinducerad hämning av binjurarna kan förvärra endokrina förändringar orsakade av långtidsbehandling med glukokortikoider.
Immunsuppressiva läkemedel	Metylprednisolon har additiva immunsuppressiva effekter när det administreras tillsammans med andra immunsuppressiva läkemedel; detta kan öka både terapeutiska effekter och biverkningar.
Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) - acetylsalicylsyra i stora doser	1) Samtidig användning av kortikosteroider och NSAID kan öka risken för blödning och sår i magtarmkanalen. 2) Metylprednisolon kan öka clearance för acetylsalicylsyra som används i höga doser. Den ökade salicylatkoncentrationen i serum efter avslutad behandling med metylprednisolon kan leda till en ökad salicylattoxicitet.
Kaliumsänkande substanser	Patienterna ska övervakas noga vid samtidig användning av kortikosteroider och kaliumsänkande substanser (såsom diuretika, amfotericin B, laxermedel) på grund av risken för hypokalemi. Denna risk ökar också vid samtidig användning av kortikosteroider och xantiner eller beta-2-agonister.

Bupivakain:

#### Enzymhämmare

Läkemedel som hämmar cytokrom CYP3A4, såsom erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itrakonazol, diltiazem, aprepitant och troleandomycin, kan också bromsa eliminering av bupivakain.

#### Antiarytmika

Effekterna av klass I antiarytmika (disopyramid, flekainid, kinidin, lidokain, mexiletin, propafenon) förstärks vid samtidig användning med bupivakain och de toxiska effekterna är additiva. Försiktighet ska också iaktas vid användning av andra antiarytmika (såsom klass III, t.ex. amiodaron) samt hos patienter som får kalciumantagonister på grund av potentialen för additiva hjärteffekter. Propranolol och möjligen även andra betablockerare kan bromsa clearance av bupivakain.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Metylprednisolon och bupivakain passerar placenta och utsöndras i human bröstmjolk. De eventuella fördelarna av kortikosteroidmedicineringen ska övervägas mot de eventuella biverkningarna som kan orsakas för modern och embryot eller fostret innan detta läkemedel ges till gravida, ammande eller fertila kvinnor. Tydligt motiverad lokalbehandling behöver dock inte undvikas under graviditet eller amning.

#### Graviditet

Enligt djurförsök kan kortikosteroiddoser som getts till dräktiga honor orsaka avvikelser i fosterutvecklingen, såsom gomspalt och fördröjd intrauterin tillväxt, samt ha en effekt på tillväxten och utvecklingen av fostrets hjärna. Metylprednisolon får endast användas i kritiska fall under graviditet, eftersom studier på människa inte kan fastställa läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet.

Vissa kortikosteroider passerar placenta lätt. En retrospektiv prövning visade att mödrar som hade använt kortikosteroider oftare än vanligt födde barn med låg födelsevikt. Även om binjuresvikt är sällsynt hos barn som under fostertiden har exponerats för kortikosteroider, ska barn som exponerats för höga doser av kortikosteroider nogta övervakas och undersökas avseende risken för binjuresvikt.

Effekterna av kortikosteroider på förlossning är inte kända.

Katarakt har rapporterats hos nyfödda vars mödrar fick långvarig kortikosteroidbehandling under graviditeten.

Bensylalkohol kan passera placenta (se avsnitt 4.4).

Det finns lång erfarenhet av användning av bupivakain under graviditet och förlossning. Ökade missbildningar eller andra skadliga effekter på fostret har inte konstaterats. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid höga doser. Därför ska bupivakain inte användas under tidig graviditet såvida inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken. Det finns dock inga bevis för risk hos människor.

#### Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk.

Kortikosteroider som utsöndras i bröstmjolk kan försämra tillväxten hos det ammade barnet och påverka kroppens egen glukokortikoidproduktion. På grund av begränsade reproduktionsstudier gällande kortikosteroider på människor ska kortikosteroider användas till ammande mödrar endast om den potentiella nyttan bedöms överväga den potentiella risken för barnet.

Bupivakain utsöndras i bröstmjolk, men vid terapeutiska doser är det osannolikt att det skadar barnet.

## Fertilitet

Kortikosteroider har visat sig försämra fertiliteten i djurstudier.

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

Effekten av kortikosteroider på förmågan att köra bil och använda maskiner har inte undersökts systematiskt.

Biverkningar som svindel, yrsel, synstörningar och trötthet är möjliga vid användning av kortikosteroider. Om de förekommer får patienten inte köra bil eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Kortvarig lokal metylprednisolonbehandling orsakar färre biverkningar i hela kroppen än systemisk behandling.

Allvarliga neurologiska och kardiovaskulära biverkningar av bupivakain har vanligtvis samband med överdosering eller oavsiktlig intravenös eller intraneural administrering (se avsnitt 4.9).

Följande biverkningar har rapporterats vid följande kontraindicerade administreringsätt:  
Intratekalt/epiduralt: araknoidit, funktionella mag-tarmsjukdomar/blåsdysfunktion, huvudvärk, meningit, parapares/paraplegi, anfall och sensorisk störning.

Följande biverkningar kan uppträda, särskilt vid klinisk signifikant systemisk exponering:

Biverkningarna anges i tabell 2 nedan efter organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2: Biverkningar enligt organsystem och frekvens**

<b>MedDRA organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Tumörlyssyndrom, Kaposis sarkom
<b>Infektioner och infestationer</b>	<i>Vanliga</i>	Infektion (se avsnitt 4.4)
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Opportunistisk infektion (se avsnitt 4.4)
<b>Immunsystemet</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Läkemedelsöverkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner, som kan inkludera cirkulationskollaps, hjärtstillestånd, bronkospasm)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Leukocytos
<b>Endokrina systemet</b>	<i>Vanliga</i>	Hämning av kroppens egen kortikotropin- och kortisolutsöndring (vid långtidsbehandling), ett tillstånd som liknar Cushings syndrom
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypopituitarism, steroidrelaterat abstinenssyndrom

<b>Metabolism och nutrition</b>	<i>Vanliga</i>	Natriumretention, vätskeretention
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Nedsatt glukostolerans, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, metabol acidos, ökat behov av insulin (eller orala hypoglykemiska läkemedel), negativ kvävebalans (på grund av proteinkatabolism), ökad ureakoncentration i blodet, ökad aptit, (vilket kan leda till viktökning), lipomatos, epidural lipomatos
<b>Psykiatriska tillstånd</b>	<i>Vanliga</i>	Nedstämdhet, euforisk sinnesstämning
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Humörsvängningar, psykiskt beroende, självmordstankar, psykotiska störningar (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni eller förvärrad schizofreni), förvirring, mental störning, ångest, personlighetsförändringar, onormalt beteende, sömnlöshet, irritabilitet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign ökning av intrakraniellt tryck]), konvulsioner, amnesi, kognitiv dysfunktion, yrsel, huvudvärk
<b>Ögon</b>	<i>Vanliga</i>	Katarakt
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Exoftalmus, glaukom, korioretinopati, förtunning av hornhinnan, förtunning av senhinnan, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<b>Öron och balansorgan</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Svindel
<b>Hjärtat</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Kongestiv hjärtsvikt (hos känsliga patienter), hjärtarytmi, hjärtmuskelruptur efter hjärtinfarkt
<b>Blodkärl</b>	<i>Vanliga</i>	Hypertoni
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypotoni, arteriell emboli, trombotiska händelser
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hicka, lungemboli
<b>Magtarmkanalen</b>	<i>Vanliga</i>	Peptiskt sår (som kan perforeras och blöda)
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Magsäcksblödning, tarmperforation, pankreatit, peritonit (se avsnitt 4.4), ulcerös esofagit, esofagit, buksmärta, buksvullnad, diarré, dyspepsi, illamående
<b>Lever och gallvägar</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hepatit, förhöjda leverenzymkoncentrationer
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<i>Vanliga</i>	Perifer svullnad, blåmärken, hudatrofi, akne
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Angioödem, petekier, telangiectasi, striae, hypopigmentering och hyperpigmentering i huden, hirsutism, utslag, erytem, klåda, urtikaria, hyperhidros

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<i>Vanliga</i>	Tillväxthämning (hos barn), benskörhet, muskelsvaghet
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Osteonekros, patologiska frakturer, muskelatrofi, muskelsjukdom, neuropatisk artropati, ledvärk, muskelsmärta
<b>Njurar och urinvägar</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Akut njurkris *
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Oregelbunden menstruation
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<i>Vanliga</i>	Försämrad sårhäkning:
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hudreaktioner vid administreringsstället, trötthet, sjukdomskänsla
<b>Undersökningar och provtagningar</b>	<i>Vanliga</i>	Minskad kaliumkoncentration i blodet
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Förhöjda värden för alaninaminotransaminas (ALAT), aspartataminotransaminas (ASAT) och alkaliskt fosfat i blod; förhöjt ögontryck; försämrad kolhydrattolerans; förhöjd kalciumkoncentration i urin; dämpade hudtestreaktioner
<b>Skador och förgiftningar</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Senruptur (särskilt i akillessenan), kompressionsfraktur i ryggraden

\* Akut njurkris varierar i olika undergrupper av patienter. Den största risken har rapporterats hos patienter med diffus systemisk skleros. Den minsta risken har rapporterats hos patienter med begränsad systemisk skleros (2 %) och pediatrik systemisk skleros (1 %).

#### 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

Överdoser av injektionslösning Solomet depot c. bupivakain. hydrochlorid är osannolik.

#### Metylprednisolon

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall på grund av överdosering av kortikosteroider är sällsynta. Ingen specifik antidot finns mot överdosering, men allmänt understödande och symtomatisk behandling för vitala funktioner ska ges.

Metylprednisolon är dialyserbart.

#### Bupivakain

Om stora mängder bupivakain kommer in i blodomloppet vid oavsiktlig intravenös administrering uppstår toxiska effekter snabbt. De mildaste symtomen på centrala nervsystemet kan inkludera rastlöshet, yrsel, ringningar i öronen, synrubbningar (dubbelsyn), domningar runt munnen och metallsmak i munnen. De direkta hjärteffekterna av bupivakain är starkare än hos andra

lokalbedövningsmedel. Höga koncentrationer av bupivakain är arytmogena (ventrikelflimmer, Torsades de Pointes, bradykardi eller sinusarrest) och nedsätter hjärtats pumpkraft.

Vid symtom på överdosering eller förgiftning ska bupivakain omedelbart utsättas och lämpliga stödåtgärder för vitala funktioner vidtas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, Kombinationer, ATC-kod: H02BX01.

Metylprednisolon verkar liksom andra glukokortikosteroider genom att bindas till steroidreceptorer i cytoplasma. Det bildade steroidreceptorkomplexet passerar in i kärnan, där det binder till DNA och därmed reglerar transkriptionen av många gener samt proteinsyntesen. Glukokortikoider hämmar syntesen av många proteiner. De minskar till exempel bildningen av cytokiner som är viktiga för immun- och inflammationssystemet samt enzymer som är viktiga i nedbrytningen i leder. Ökad syntes av vissa proteiner, som till exempel lipokortin, har också en betydande effekt för de neuroendokrina effekterna hos glukokortikoider. Som en följd av dessa komplexa verkningsmekanismer blir immunsvaret och det inflammatoriska svaret svagare.

Glukokortikoider, inklusive metylprednisolon, undertrycker eller hämmar immunsvaret och inflammatoriskt svar på olika stimuli såsom mekaniska, kemiska, infektiösa eller immunologiska faktorer och strålning. Effekten av glukokortikoider är således primärt palliativ. Metylprednisolon är en potent, antiinflammatorisk steroid. Dess antiinflammatoriska effekt är mycket starkare än hos prednisolon, och orsakar mindre natrium- och vätskeretention än prednisolon.

Den relativa styrkan hos intravenöst metylprednisolon är minst fyra gånger större än för hydrokortison baserat på minskningen av antalet eosinofiler. Detsamma gäller för den relativa styrkan av peroralt metylprednisolon och hydrokortison.

Glukokortikoider minskar ACTH-utsöndring, endogen kortisonproduktion och leder till atrofi och insufficiens hos binjurebarken vid långvarig behandling. Glukokortikoider påverkar också metabolismen av kolhydrater, kalcium, D-vitamin, proteiner och lipider.

De metabola effekterna predisponerar i sin tur patienter som använder metylprednisolon för hyperglykemi, osteoporos, muskelatrofi och dyslipidemi. Beroende på den breda verkningsprofilen påverkar glukokortikoider också blodtrycket samt humöret och beteendet.

Metylprednisolon har endast en svag mineralkortikoideffekt.

Bupivakain är ett lokalanestetikum av amidtyp som blockerar natriumkanaler och därmed förhindrar smärtimpulsledning i sensoriska nerver. Bupivakain bedövar sensoriska nervfibrer snabbare än motoriska nervfibrer.

Kombinationen av metylprednisolon och bupivakain ger snabb smärtlindring vid lokala smärttillstånd tack vare anestesi som hos bupivakain varar tills den antiinflammatoriska effekten av metylprednisolon börjar inträda märkbart.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken för metylprednisolon är linjär och oberoende av administreringsvägen.

### Absorption

Metylprednisolonacetat hydrolyseras snabbt till metylprednisolon som absorberas i blodomloppet från leden i ungefär en vecka, vilket ger låga systemiska koncentrationer. Absorptionsgraden av obundet metylprednisolon konstaterades vara lika stor vid intravenös och intramuskulär administrering och betydligt större än vid oral administrering av metylprednisolon som oral lösning och tabletter.

Bupivakain absorberas från leder och mjuka vävnader i blodomloppet, men dess systemiska koncentrationer är fortfarande låga.

### Distribution

Metylprednisolon distribueras i stor utsträckning till vävnader, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i human bröstmjölk. Cirka 77 % av metylprednisolon är bundet till humana plasmaproteiner.

95 % av bupivakain är bundet till plasmaproteiner, främst orosomukoider. Distributionsvolymen är 0,9 l/kg.

### Metabolism

Metylprednisolon metaboliseras i human lever till inaktiva metaboliter. Metabolismen i levern sker huvudsakligen via CYP3A4.

Bupivakain metaboliseras i levern till mindre aktiva metaboliter än modersubstansen.

### Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering för metylprednisolon är 1,8–5,2 timmar. Metylprednisolon har en skenbar distributionsvolym på cirka 1,4 ml/kg och en total clearance på cirka 5–6 ml/min/kg. Halveringstiden för den antiinflammatoriska effekten är 18–36 timmar. Cirka 5 % utsöndras oförändrat i urinen.

Bupivakain har en clearance på 7 ml/kg/min och en halveringstid på 2,5 timmar. 2 % utsöndras oförändrat i urinen. Den anestetiska effekten av bupivakain varar cirka 8 timmar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering med intravenös, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär och oral administrering har inte avslöjat några oväntade effekter på möss, råttor, kaniner och hundar.

Kortikosteroider har orsakat läpp- och gomspalt i djurstudier.

Viktiga relevanta prekliniska säkerhetsdata för lokal användning av metylprednisolon och bupivakain saknas.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Povidon  
Bensylalkohol  
Makrogol 3000  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.



### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Öppnad förpackning är hållbar i 28 dygn (se avsnitt 6.4 för förvaringsanvisningar).

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Silikonbelagd injektionsflaska, glas, typ I, klar, gummipropp; 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Övriga anvisningar: Omskakas tills homogen före användning.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

9662

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

Datum för det första godkännandet: 11 maj 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 23 september 2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

3.12.2024