CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPO-MEDROL Z LIDOKAINĄ, (40 mg + 10 mg)/ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg metyloprednizolonu octanu (*Methylprednisoloni acetas)* oraz 10 mg lidokainy chlorowodorku jednowodnego *(Lidocaini hydrochloridum monohydricum)*.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Depo-Medrol z lidokainą, (40 mg +10 mg)/ml, zawiesina do wstrzykiwań zawiera 8,7 mg alkoholu benzylowego w każdym 1 ml, co odpowiada 8,7 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glikokortykosteroidy powinny być stosowane jedynie w leczeniu objawowym.

Metyloprednizolonu octan z lidokainą jest wskazany do krótkotrwałego podawania miejscowego jako terapia uzupełniająca w okresie ostrego epizodu lub zaostrzenia w następujących schorzeniach:
- zapalenie błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów
- reumatoidalne zapalenie stawów
- pourazowa choroba zwyrodnieniowa stawów
- ostre i podostre zapalenie kaletki maziowej
- zapalenie nadkłykcia
- ostre nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna
- ostre dnawe zapalenie stawów

Metyloprednizolonu octan z lidokainą może mieć również zastosowanie w leczeniu guzów torbielowatych, zapaleń rozścięgien lub zapaleń ścięgien (ganglionów).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Depo-Medrol z lidokainą podaje się okołostawowo lub dostawowo (patrz punkt 4.4).

Metyloprednizolonu octanu z lidokainą nie należy rozcieńczać ani mieszać z innymi roztworami ze względu na możliwe niezgodności fizyczne. Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem sprawdzić czy nie zawierają cząstek stałych i nie zmieniły zabarwienia, o ile pozwalają na to roztwór i pojemnik.

W przypadku stosowania fiolek wielodawkowych, należy zachować szczególne środki ostrożności, aby zapobiec zanieczyszczeniu zawartości fiolki (patrz punkt 4.4).

Leczenie metyloprednizolonem octanu z lidokainą nie eliminuje potrzeby zastosowania innych leków. Chociaż ta metoda leczenia prowadzi do złagodzenia objawów, nie zapewnia pod żadnym względem wyleczenia, a hormon nie wpływa na przyczynę zapalenia.

1. Reumatoidalne zapalenie stawów i choroba zwyrodnieniowa stawów

Wielkość dawki metyloprednizolonu do podania dostawowego zależy od wielkości stawu i ciężkości leczonego stanu u danego pacjenta. W przypadkach schorzeń przewlekłych wstrzyknięcia można powtarzać w odstępach od jednego do pięciu lub więcej tygodni, zależnie od stopnia zmniejszenia objawów uzyskanego dzięki podaniu pierwszego wstrzyknięcia. Dawki metyloprednizolonu w poniższej tabeli podano orientacyjnie:

Wielkość stawu	**Przykłady**	**Zakres dawkowania metyloprednizolonu**
Duży	Stawy kolanowe Stawy skokowe Stawy barkowe	od 20 do 80 mg
Średni	Stawy łokciowe Nadgarstki	od 10 do 40 mg
Mały	Stawy śródręczno-paliczkowe Stawy międzypaliczkowe Stawy mostkowo-obojczykowe Stawy barkowo-obojczykowe	od 4 do 10 mg

Zaleca się, aby przed wykonaniem wstrzyknięcia dostawowego dokładnie zapoznać się z anatomią danego stawu. Aby uzyskać optymalne działanie przeciwzapalne, wstrzyknięcie należy wykonać do przestrzeni maziówkowej. Z zastosowaniem jałowej techniki typowej dla wykonywania nakłucia lędźwiowego, należy szybko wprowadzić do przestrzeni maziówkowej jałową igłę rozmiaru od 20 do 24 (założoną na suchą strzykawkę). W celu sprawdzenia, czy igła została wprowadzona do przestrzeni stawowej, należy wykonać aspirację tylko kilku kropel płynu stawowego. Wstrzyknięcie do każdego stawu wykonuje się w miejscu, w którym jama maziówkowa znajduje się najbardziej powierzchniowo i jest w największej mierze wolna od dużych naczyń i nerwów. Po wprowadzeniu igły w miejsce wstrzyknięcia wyjmuje się strzykawkę, do której wykonano aspirację, i zastępuje ją drugą strzykawką zawierającą pożądaną ilość metyloprednizolonu octanu z lidokainą. Następnie wykonuje się aspirację niewielkiej ilości płynu stawowego, aby upewnić się, czy igła nadal znajduje się w przestrzeni maziówkowej. Po wykonaniu wstrzyknięcia należy kilka razy łagodnie poruszyć stawem, co pomaga w wymieszaniu zawiesiny z płynem stawowym. Miejsce wstrzyknięcia przykrywa się następnie niewielkim, jałowym opatrunkiem.

Właściwymi miejscami wykonywania wstrzyknięć dostawowych są stawy kolanowe, skokowe, nadgarstkowe, łokciowe, barkowe, międzypaliczkowe i biodrowe. Wprowadzenie igły do stawu biodrowego jest często trudne; należy uważać, aby nie przebić dużych naczyń krwionośnych, które przebiegają w tej okolicy. Stawy niedostępne anatomicznie, takie jak stawy kręgosłupa i stawy krzyżowo-biodrowe, w których brak jest przestrzeni maziówkowej nie są odpowiednim miejscem do wykonania wstrzyknięcia. Niepowodzenia leczenia najczęściej wynikają z tego, że nie udało się podać leku do przestrzeni stawowej, chociaż w niektórych przypadkach leczenie może nie powieść się również pomimo prawidłowego wykonania wstrzyknięcia do jamy stawowej potwierdzonego aspiracją płynu. Leczenie miejscowe nie wpływa na podstawowy proces chorobowy, w związku z czym zawsze, gdy jest to możliwe, należy je uzupełnić fizykoterapią i korekcją ortopedyczną.

2. Zapalenie kaletki maziowej

Należy starannie oczyścić obszar wokół miejsca wstrzyknięcia i w razie potrzeby zastosować znieczulenie miejscowe.

Do kaletki stawowej wprowadza się jałową igłę o rozmiarze od 20 do 24 założoną na suchą strzykawkę, po czym aspiruje się płyn. Igłę należy pozostawić w miejscu a strzykawkę wymienić na kolejną, zawierającą pożądaną dawkę produktu. Po wykonaniu wstrzyknięcia należy wyjąć igłę i nałożyć niewielki opatrunek.

3. Pozostałe stany: ganglion, zapalenie ścięgna, zapalenie nadkłykcia
W leczeniu, takich stanów jak zapalenie ścięgna lub zapalenie pochewki ścięgna, po zastosowaniu odpowiedniego środka antyseptycznego, należy uważać, aby wprowadzić zawiesinę do pochewki ścięgna, a nie do samej jego tkanki. Ścięgno łatwiej jest wyczuć dotykiem w pozycji rozciągniętej.
W przypadku leczenia zapalenia nadkłykcia należy ostrożnie wyznaczyć granice obszaru największej bolesności i wstrzyknąć zawiesinę do tej okolicy.
W przypadku ganglionów pochewek ścięgna zawiesinę należy wstrzyknąć bezpośrednio do torbieli. W wielu przypadkach, pojedyncze wstrzyknięcie produktu znacznie zmniejsza wielkość torbieli stawowej, a nawet może spowodować jej zniknięcie. Zależnie od ciężkości leczonego stanu, podawane dawki mogą wynosić od 4 do 30 mg. W leczeniu stanów nawracających lub przewlekłych konieczne może być powtórne wykonanie wstrzyknięcia.

Każde wstrzyknięcie należy wykonywać w warunkach jałowych.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie metyloprednizolonu octanu z lidokainą jest przeciwwskazane:
- u pacjentów z nadwrażliwością na metyloprednizolon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z nadwrażliwością na lidokainę lub inne leki miejscowo znieczulające typu amidowego,
- u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi,
- w podaniu dooponowym (dokanałowym),
- w podaniu donaczyniowym (np. dożylnym),
- w podaniu domięśniowym,
- w podaniu nadtwardówkowym,
- w podaniu do nosa i gałki ocznej, a także do innych miejsc (skóra pokrywająca czaszkę, jama ustno-gardłowa, zwój klinowo-podniebienny),
- u wcześniaków i noworodków (patrz punk 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt zawiera alkohol benzylowy. Zawartość alkoholu benzylowego wynosi 8,7 mg w 1 ml fiolce. Po wstrzyknięciu do tkanki nerwowej lub w jej pobliżu alkohol benzylowy może wykazywać toksyczne działanie na tę tkankę.

GRUPY ZWIĘKSZONEGO RYZYKA
Konieczna jest obserwacja kliniczna i zastosowanie jak najkrótszego okresu leczenia u pacjentów należących do następujących grup zwiększonego ryzyka:
- Pacjenci z cukrzycą: ujawnienie się cukrzycy utajonej lub zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.
- Pacjenci z nadciśnieniem: nasilenie nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Kortykosteroidy, w tym metyloprednizolon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, prowadzić do pogłębienia istniejącej uprzednio cukrzycy oraz zwiększać ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób długotrwale przyjmujących kortykosteroidy.

Zaburzenia psychiczne
Pacjenci z chorobami psychicznymi w wywiadzie: stosowanie glikokortykosteroidów może doprowadzić do pogorszenia istniejącej niestabilności emocjonalnej lub skłonności psychotycznych. W trakcie stosowania systemowych steroidów mogą wystąpić potencjalnie ciężkie psychiatryczne reakcje niepożądane. Objawy pojawiają się zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Większość reakcji ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu, ale może być konieczne podjęcie właściwego leczenia. Po odstawieniu kortykosteroidów zgłaszano zaburzenia psychotyczne, ale częstość przypadków nie jest znana.
Pacjentów i (lub) opiekunów należy zachęcać, aby kontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów psychotycznych, zwłaszcza w przypadku podejrzenia nastroju depresyjnego lub myśli samobójczych.
Pacjenci i (lub) opiekunowie powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia ewentualnych zaburzeń psychicznych w trakcie lub bezpośrednio po zakończeniu zmniejszania dawki/odstawiania kortykosteroidów systemowych.

Wpływ na układ nerwowy
Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z zaburzeniami przebiegającymi z drgawkami.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z miastenią (patrz również ostrzeżenie o miopatii w punkcie dotyczącym wpływu na układ mięśniowo-szkieletowy).

Odnotowano przypadki tłuszczakowatości nadtwardówkowej u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, zwykle w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek.

Wpływ na narząd wzroku
Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Centralna chorioretinopatia surowicza może prowadzić do odwarstwienia siatkówki.

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do rozwoju zaćmy tylnej podtorebkowej i zaćmy jądrowej (w szczególności u dzieci), wytrzeszczu oczu lub zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, co może prowadzić do jaskry z możliwym uszkodzeniem nerwów wzrokowych, a także sprzyjać rozwojowi wtórnych zakażeń oczu wywoływanych przez grzyby lub wirusy.

Należy uważnie stosować kortykosteroidy u pacjentów z opryszczką oczną lub półpaścem ocznym ze względu na ryzyko perforacji rogówki.

Wpływ na serce
Ze względu na niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów na układ sercowo-naczyniowy, co obejmuje dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze, pacjenci z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na dodatkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy w przypadku stosowania wysokich dawek i długotrwałego leczenia. W związku z tym, takim pacjentom kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności i należy uwzględnić modyfikację ryzyka oraz, jeśli to konieczne, dodatkowe monitorowanie układu sercowo-naczyniowego.

W przypadkach zastoinowej niewydolności serca należy zachować ostrożność przy stosowaniu układowych kortykosteroidów i podawać je wyłącznie, jeśli jest to absolutnie niezbędne.

Wpływ na układ naczyniowy
Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów, u których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, lub którzy mogą być predysponowani do ich wystąpienia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Zaburzenia endokrynologiczne
Jeżeli u pacjentów poddawanych leczeniu kortykosteroidami wystąpi silny stres, wskazane jest zwiększenie dawkowania szybko działających kortykosteroidów przed, w okresie trwania i po zakończeniu sytuacji stresowej.

Długotrwałe podawanie dawek terapeutycznych kortykosteroidów może prowadzić do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN) (wtórna niedoczynność kory nadnerczy). Stopień i czas trwania wywołanej niedoczynności nadnerczy są zmienne u poszczególnych pacjentów i zależą od dawki, częstości dawkowania, czasu podawania i czasu trwania leczenia glikokortykosteroidami.

Po nagłym przerwaniu leczenia glikokortykosteroidami może także wystąpić „zespół odstawienia" steroidów, pozornie niezwiązany z niewydolnością kory nadnerczy. Zespół ten obejmuje takie objawy, jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, letarg, ból głowy, gorączka, ból stawów, łuszczenie się skóry, ból mięśni, zmniejszenie masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze. Uważa się, że te działania wynikają raczej z nagłej zmiany stężenia glikokortykosteroidów niż z małego stężenia kortykosteroidów.

Ponieważ glikokortykosteroidy mogą wywoływać lub nasilać zespół Cushinga, należy unikać ich podawania pacjentom z chorobą Cushinga.

Kortykosteroidy mają nasilone działanie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

Działanie immunosupresyjne/zwiększona wrażliwość na zakażenia
Kortykosteroidy mogą zwiększać wrażliwość na zakażenia, zaostrzać istniejące zakażenia, zwiększać ryzyko reaktywacji lub zaostrzenia utajonych zakażeń, jak również mogą maskować niektóre objawy zakażenia. Ponadto podczas ich stosowania mogą się pojawiać nowe zakażenia. W trakcie stosowania kortykosteroidów może wystąpić zmniejszenie odporności organizmu i niezdolność do zlokalizowania zakażenia.
Ze stosowaniem kortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi wywierającymi wpływ na odporność komórkową, humoralną lub czynność granulocytów obojętnochłonnych mogą wiązać się zakażenia dowolnym mikroorganizmem chorobotwórczym, w tym zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pierwotniakowe lub choroby pasożytnicze, w dowolnej okolicy organizmu. Zakażenia te mogą być łagodne, a także ciężkie, czasami śmiertelne. Częstość występowania powikłań zakaźnych wzrasta w miarę zwiększania dawek kortykosteroidów.

U osób z zakażeniem należy unikać wykonywania dostawowych, dokaletkowych lub dościęgnistych wstrzyknięć tych hormonów.

Pacjentów należy monitorować pod kątem rozwoju zakażeń i w razie potrzeby rozważyć odstawienie kortykosteroidów lub zmniejszenie dawkowania.

Pacjenci przyjmujący leki immunosupresyjne są bardziej narażeni na zakażenia niż osoby zdrowe np. ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg, a nawet przebiegać ze skutkiem śmiertelnym u nieszczepionych dzieci lub osób dorosłych przyjmujących kortykosteroidy.

U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów przeciwwskazane jest stosowanie szczepionek na bazie żywych, osłabionych wirusów. Pacjentom tym można podać szczepionki inaktywowane lub wytworzone przy użyciu technologii biogenetycznych. Jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona lub mogą się one okazać nieskuteczne. Można wykonywać wskazane zabiegi immunizacji u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach, które nie powodują immunosupresji.
Stosowanie metyloprednizolonu octanu z lidokaną u osób z czynną gruźlicą należy ograniczyć do przypadków o przebiegu piorunującym lub rozsianym. Kortykosteroidy stosuje się wtedy w leczeniu choroby w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwgruźliczymi. Gdy podanie kortykosteroidów jest wskazane u pacjentów z gruźlicą utajoną lub z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej, konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów, gdyż może dojść do reaktywacji choroby. U tych pacjentów w trakcie długotrwałej kortykosteroidoterapii należy stosować chemioprofilaktykę.

U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy zgłaszano przypadki wystąpienia mięsaka Kaposiego. Przerwanie stosowania kortykosteroidów może prowadzić do remisji klinicznej.

Rola glikokortykosteroidów w leczeniu wstrząsu septycznego jest kontrowersyjna, przy czym we wczesnych badaniach opisywano zarówno ich korzystne, jak i szkodliwe działania. Niedawno zasugerowano, że uzupełniające podawanie kortykosteroidów jest korzystne u pacjentów z rozwiniętym wstrząsem septycznym, u których występowały objawy niewydolności kory nadnerczy. Nie zaleca się jednak ich rutynowego stosowania w leczeniu wstrząsu septycznego. W przeglądzie systematycznym przedstawiono wniosek, że krótkoterminowe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów nie jest uzasadnione. Jednak metaanaliza i badania przeglądowe wskazują, że dłuższe stosowanie (przez 5–11 dni) małych dawek kortykosteroidów może zmniejszyć umieralność, zwłaszcza wśród pacjentów ze wstrząsem septycznym, u których niezbędne jest stosowanie leków presyjnych w celu utrzymania odpowiedniego ciśnienia krwi.

Wpływ na układ immunologiczny
Mogą wystąpić reakcje alergiczne. U pacjentów leczonych kortykosteroidami w rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia reakcji skórnych i anafilaktycznych i (lub) anafilaktoidalnych, dlatego przed podaniem produktu należy podjąć odpowiednie środki ostrożności, szczególnie jeśli w przeszłości u pacjentów występowały reakcje alergiczne na jakikolwiek produkt leczniczy.

Wpływ na żołądek i jelita
Duże dawki kortykosteroidów mogą wywoływać ostre zapalenie trzustki.

Nie ma wspólnego stanowiska na temat tego, czy kortykosteroidy są odpowiedzialne za powstawanie wrzodów trawiennych stwierdzanych w trakcie leczenia; niemniej jednak leczenie glikokortykosteroidami może maskować objawy wrzodów trawiennych, w związku z czym może wystąpić perforacja lub krwotok bez towarzyszącego znacznego bólu.
Leczenie glikokortykosteroidami może maskować zapalenie otrzewnej lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z wystąpieniem zaburzeń żołądka i jelit, takie jak: perforacja, zaparcie lub zapalenie trzustki. W połączeniu z NLPZ wzrasta ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i jelit.

Glikokortykosteroidy należy stosować ostrożnie w leczeniu nieswoistego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jeżeli istnieje zagrożenie perforacją, bądź też wystąpieniem ropnia lub innej postaci zakażenia ropnego. Należy również zachować ostrożność w przypadku zapalenia uchyłków, świeżych zespoleń jelitowych, czynnej lub utajonej choroby wrzodowej, gdy steroidy są stosowane jako leczenie podstawowe lub uzupełniające.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe
Zgłaszano, że zaburzenia wątroby i dróg żółciowych mogą być odwracalne po zakończeniu leczenia. W związku z tym wymagana jest właściwa kontrola.

Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy
W trakcie stosowania dużych dawek kortykosteroidów zgłaszano przypadki ostrej miopatii, najczęściej u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (np. miastenia), lub u pacjentów leczonych równocześnie lekami przeciwcholinergicznymi, takimi jak leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. pankuronium). Taka ostra postać miopatii jest uogólniona, może obejmować mięśnie oczne i oddechowe oraz prowadzić do niedowładu czterokończynowego. Może wystąpić wzrost aktywności kinazy kreatynowej. Poprawa stanu klinicznego lub powrót do zdrowia po przerwaniu stosowania kortykosteroidów mogą pojawić się po kilku tygodniach lub nawet latach.

Osteoporoza jest częstym, ale rzadko rozpoznawanym działaniem niepożądanym związanym z przewlekłym przyjmowaniem dużych dawek glikokortykosteroidów.

Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych
Należy zachować ostrożność u pacjentów z twardziną układową, ponieważ zwiększona częstość występowania twardzinowej kryzy nerkowej była obserwowana z kortykosteroidami, w tym metyloprednizolonem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z niewydolnością nerek.

Badania diagnostyczne
Umiarkowane i duże dawki hydrokortyzonu lub kortyzonu mogą powodować wzrost ciśnienia krwi, zatrzymanie wody i soli oraz zwiększone wydalanie potasu. Takie działania niepożądane występują rzadziej w przypadku stosowania syntetycznych pochodnych, jeżeli nie będą podawane w wysokich dawkach. Konieczne może okazać się ograniczenie podaży soli w diecie oraz suplementacja potasem. Wszystkie kortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
Stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym nie jest zalecane do leczenia urazowego uszkodzenia mózgu, i dlatego nie należy ich stosować w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu. Wyniki badania wieloośrodkowego wykazały zwiększenie śmiertelności po 2 tygodniach lub 6 miesiącach od wystąpienia urazu u pacjentów leczonych solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Związek przyczynowy związany z leczeniem solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu nie został ustalony.

Inne
Powikłania związane z leczeniem glikokortykosteroidami zależą od dawki i od czasu leczenia. Decyzje dotyczące wielkości dawki, czasu trwania leczenia, stosowania produktu codziennie lub z przerwami należy podjąć indywidualnie w każdym przypadku, zależnie od oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych w połączeniu z kortykosteroidami.

Jednoczesne stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych i metyloprednizolonu może zwiększać ryzyko krwawienia. Istnieją również doniesienia o zmniejszonym działaniu doustnych leków przeciwzakrzepowych. U pacjentów leczonych antagonistami witaminy K zaleca się częstsze monitorowanie czasu protrombinowego (INR), zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia lub dostosowywania dawki metyloprednizolonu (patrz punkt 4.5).

W celu ograniczenia częstości przypadków zaniku skóry i tkanki podskórnej nie należy przekraczać zalecanej dawki. Kiedy tylko jest to możliwe, należy wykonywać wielokrotnie wstrzyknięcia małych dawek na danym obszarze ze zmianami. W technice wstrzyknięć dostawowych należy zastosować

środki ostrożności mające na celu zapobieżenie wyciekowi lub wstrzyknięciu produktu w skórę właściwą.

Brak danych wskazujących na to, aby kortykosteroidy wywierały działanie kancerogenne, mutagenne lub wywierały niekorzystny wpływ na płodność.

Należy wziąć pod uwagę leczenie kortykosteroidami podczas interpretowania wyników badań biologicznych (np. testów skórnych, oznaczeń stężenia hormonów tarczycy).

Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.

Stosowanie u dzieci
U dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu glikokortykosteroidami w dobowych dawkach podzielonych może dochodzić do zahamowania wzrostu. Stosowanie tego typu schematu dawkowania powinno być ograniczone do najcięższych wskazań.

Niemowlęta i dzieci poddawane długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami są szczególnie narażone na wystąpienie zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego.

Wysokie dawki kortykosteroidów mogą wywoływać u dzieci zapalenie trzustki.

PODANIE DOSTAWOWE
W przypadku podawania dostawowego i (lub) innego podawania miejscowego konieczne jest przestrzeganie zasad postępowania aseptycznego, aby uniknąć zakażeń jatrogennych.
Po dostawowym podaniu kortykosteroidów należy uważać, aby uniknąć przeciążania stawów, w obrębie których uzyskano złagodzenie objawów. Zaniedbania pod tym względem mogą nasilać niszczenie stawu, które zdecydowanie przeważy nad korzyściami z podania steroidu.
Nie należy wykonywać wstrzyknięć do stawów niestabilnych. W niektórych przypadkach powtarzane wstrzyknięcia dostawowe mogą spowodować niestabilność stawu. W wybranych przypadkach sugeruje się wykonanie kontrolnego badania RTG w celu wykrycia ewentualnego pogorszenia stanu stawu.

W PRZYPADKU POZAJELITOWEGO PODANIA KORTYKOSTEROIDÓW NALEŻY ZASTOSOWAĆ NASTĘPUJĄCE DODATKOWE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI:
Domaziówkowe wstrzykiwanie kortykosteroidu może wywołać działania ogólne i miejscowe.
W celu wykluczenia ewentualnego zakażenia konieczne jest odpowiednie przebadanie płynu stawowego.
Znaczny wzrost natężenia bólu z towarzyszącym miejscowym obrzękiem, ograniczeniem ruchów w stawie, gorączką i pogorszeniem samopoczucia są potencjalnymi objawami ostrego ropnego zapalenia stawów. W przypadku wystąpienia tego powikłania i potwierdzenia rozpoznania posocznicy należy zaprzestać wykonywania miejscowych wstrzyknięć glikokortykosteroidów i wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe.
Należy unikać miejscowego podawania steroidów do stawu objętego w przeszłości zakażeniem.
Glikokortykosteroidów nie należy wstrzykiwać do stawów niestabilnych. Bezwzględnie konieczne jest zastosowanie jałowej techniki, aby zapobiec zakażeniom i zanieczyszczeniu produktu.

STOSOWANIE FIOLKI WIELODAWKOWEJ
Pobieranie kilku dawek metyloprednizolonu octanu z lidokainą z jednej fiolki wymaga zachowania szczególnej ostrożności, w celu uniknięcia zanieczyszczenia produktu.
Produkt jest sterylny, jednak wykorzystywanie fiolek do pobierania wielu dawek może prowadzić do zanieczyszczenia, chyba że stosuje się ścisłą technikę aseptyczną. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania leku wewnątrzmaziówkowo – w tym celu należy stosować

strzykawki i igły jednorazowego użytku. Istnieją dane wskazujące, że chlorek benzalkonium nie jest odpowiednim środkiem antyseptycznym do sterylizacji fiolek metyloprednizolonu octanu z lidokainą wykorzystywanych do podawania wielu dawek. Zaleca się stosowanie roztworu jodopowidonu lub innego podobnego produktu do oczyszczenia górnej części fiolek przed aspiracją ich zawartości. Nie zaleca się pobierania wielu dawek metyloprednizolonu octanu z lidokainą z jednej fiolki w przypadku wstrzykiwania wewnątrzmaziówkowo.

MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE WYSTĘPUJĄCE PO PODANIU PRODUKTU LECZNICZEGO PRZECIWWSKAZANYMI DROGAMI

- Zgłaszano ciężkie zdarzenia medyczne w związku z podaniem dooponowym/nadtwardówkowym (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Należy podjąć odpowiednie środki, aby uniknąć wstrzyknięcia dożylnego lub domięśniowego (patrz punkt 4.9 „Przedawkowanie").
- Podanie donosowe
  Przemijające lub trwałe pogorszenie widzenia z utratą wzroku włącznie; reakcje uczuleniowe; nieżyt nosa.
- Podanie do gałki ocznej
  Przemijające lub trwałe pogorszenie widzenia z utratą wzroku włącznie, podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zapalenie gałki ocznej, zapalenie okołogałkowe z reakcjami uczuleniowymi włącznie; zakażenia, złogi lub martwica w miejscu wstrzyknięcia.
- Inne miejsca wstrzyknięcia (skóra pokrywająca czaszkę, migdałki gardłowe, zwój klinowo-podniebienny): utrata wzroku.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania lidokainy do znieczulenia miejscowego
Podawanie leków miejscowo znieczulających, takich jak lidokaina wchodząca w skład metyloprednizolonu z lidokainą w postaci roztworu do wstrzykiwań, powinno odbywać się w warunkach, w których możliwe jest natychmiastowe przystąpienie do resuscytacji. Niektóre procedury znieczulenia miejscowego mogą wiązać się z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych niezależnie od zastosowanego leku do znieczulenia miejscowego i są zazwyczaj wynikiem zwiększonego stężenia leku w osoczu spowodowanego przypadkowym wstrzyknięciem donaczyniowym, podaniem zbyt dużej dawki lub szybkim wchłanianiem z silnie unaczynionych okolic ciała. Mogą one również wystąpić w wyniku nadwrażliwości, idiosynkrazji lub zmniejszonej tolerancji ze strony pacjenta. Ogólnoustrojowe działania toksyczne dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego i (lub) układu krążenia (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Podobnie jak w przypadku innych leków miejscowo znieczulających, lidokainę należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką, nużliwością mięśni, zaburzeniami przewodzenia serca, zastoinową niewydolnością serca, hipowolemią i bradykardią. Dzieci i młodzież, pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z osłabionym układem odpornościowym wymagają stosowania mniejszych dawek odpowiednio do wieku i stanu fizycznego.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy (E 1519)
Produkt Depo-Medrol z lidokainą zawiera alkohol benzylowy (patrz punk 2). Środek konserwujący - alkohol benzylowy może powodować reakcje nadwrażliwości. Dożylne podawanie alkoholu benzylowego pacjentom pediatrycznym, w tym noworodkom wiąże się z ryzykiem występowania ciężkich działań niepożądanych i śmierci (zespołem niewydolności oddechowej, tzw. *gasping syndrome*). Chociaż standardowe dawki terapeutyczne tego produktu zwykle zawierają ilości alkoholu benzylowego znacznie mniejsze niż zgłaszane w związku ze wspomnianym zespołem niewydolności oddechowej, minimalna ilość alkoholu benzylowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności, jest nieznana. Postaci produktów leczniczych zawierające alkohol benzylowy należy stosować u noworodków wyłącznie wtedy, gdy jest to konieczne i nie ma dostępnych alternatywnych metod leczenia. U wcześniaków i noworodków o niskiej masie urodzeniowej istnieje większe prawdopodobieństwo toksycznego działania. Postaci produktów leczniczych zawierających alkohol

benzylowy nie należy podawać małym dzieciom w wieku poniżej 3 lat dłużej niż przez 1 tydzień, chyba że jest to konieczne. Należy wziąć pod uwagę całkowitą ilość alkoholu benzylowego przyjmowanego ze wszystkich źródeł, a duże objętości alkoholu benzylowego podawać ze szczególną ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, jak również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, z powodu ryzyka kumulacji i toksycznego działania (kwasicy metabolicznej).

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metyloprednizolon
Metyloprednizolon jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP) i jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A. CYP3A4 jest dominującym enzymem najliczniejszej podrodziny enzymów CYP w wątrobie osób dorosłych. Enzym ten katalizuje 6β-hydroksylowanie steroidów, niezbędny etap metabolizmu I fazy dla endogennych i syntetycznych kortykosteroidów. Wiele innych związków jest także substratami CYP3A4, przy czym wykazano, że niektóre z nich (a także inne leki) zmieniają metabolizm glikokortykosteroidów poprzez indukcję (aktywacja) lub hamowanie enzymu CYP3A4 **(Tabela 1)**.

INHIBITORY CYP3A4 — Leki hamujące aktywność CYP3A4 zmniejszają klirens wątrobowy i zwiększają stężenie w osoczu leków będących substratami CYP3A4, takich jak metyloprednizolon. W obecności inhibitora CYP3A4 może wystąpić konieczność dostosowania dawki metyloprednizolonu w celu uniknięcia toksycznego działania steroidów **(Tabela 1)**.

INDUKTORY CYP3A4 — Leki indukujące aktywność CYP3A4 zwykle zwiększają klirens wątrobowy, co powoduje zmniejszenie stężenia w osoczu leków będących substratami CYP3A4. Jednoczesne stosowanie tych związków może wymagać zwiększenia dawki metyloprednizolonu w celu osiągnięcia pożądanych rezultatów **(Tabela 1)**.

SUBSTRATY CYP3A4 — Obecność substratu CYP3A4 może mieć wpływ na klirens wątrobowy metyloprednizolonu, co może wymagać odpowiedniego dostosowania dawki. W przypadku jednoczesnego podawania istnieje możliwość zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem któregokolwiek z leków oddzielnie **(Tabela 1)**.

DZIAŁANIA ZACHODZĄCE BEZ POŚREDNICTWA CYP3A4 — Inne interakcje i działania związane ze stosowaniem metyloprednizolonu, opisano w Tabeli 1 poniżej.

Tabela 1. Istotne interakcje lub działania metyloprednizolonu z innymi lekami lub produktami

Klasa lub rodzaj leku – LEK lub PRODUKT	**Interakcja lub działanie**
Leki antybakteryjne – IZONIAZYD	INHIBITOR CYP3A4. Ponadto metyloprednizolon ma potencjalny wpływ na wzrost szybkości acetylowania i klirensu izoniazydu.
Antybiotyki, leki przeciwgruźlicze – RIFAMPICYNA	INDUKTOR CYP3A4
Doustne leki przeciwzakrzepowe (ANTAGONIŚCI WITAMINY K ORAZ LEKI NIEBĘDĄCE ANTAGONISTAMI WITAMINY K)	Wpływ jednoczesnego stosowania metyloprednizolonu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może być zmienny. Donoszono o zwiększonym i zmniejszonym działaniu tych leków przeciwzakrzepowych podawanych jednocześnie z metyloprednizolonem (patrz punkt 4.4). W związku z tym, aby

Klasa lub rodzaj leku – LEK lub PRODUKT	**Interakcja lub działanie**
	zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe, należy kontrolować wskaźniki krzepnięcia krwi.
Lek przeciwdrgawkowy – KARBAMAZEPINA	INDUKTOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Leki przeciwdrgawkowe – FENOBARBITAL – FENYTOINA	INDUKTORY CYP3A4
Leki przeciwcholinergiczne – BLOKUJĄCE PRZEWODNICTWO NERWOWO-MIĘŚNIOWE	Kortykosteroidy mogą wpływać na działanie leków przeciwcholinergicznych. 1) Zgłaszano przypadki ostrej miopatii w przypadku jednoczesnego stosowania wysokich dawek kortykosteroidów i leków przeciwcholinergicznych, takich jak leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowego (Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie 4.4 Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania — układ mięśniowo-szkieletowy). 2) U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy zaobserwowano antagonistyczne działania na mechanizm blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego pankuronium i wekuronium. Takiej interakcji można oczekiwać w przypadku wszystkich kompetencyjnych blokerów przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.
Inhibitory cholinoesterazy	Steroidy mogą zmniejszać wpływ inhibitorów cholinoesterazy u pacjentów z miastenią.
Leki przeciwcukrzycowe	Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, ponieważ kortykosteroidy mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi.
Leki przeciwwymiotne – APREPITANT – FOSAPREPITANT	INHIBITORY CYP 3A4 (i SUBSTRATY)
Leki przeciwgrzybicze – KETOKONAZOL – ITRAKONAZOL	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Leki przeciwwirusowe – INHIBITORY PROTEAZY HIV	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRATY) 1) Inhibitory proteazy, takie jak indinawir i rytonawir, mogą zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu. 2) Kortykosteroidy mogą indukować metabolizm inhibitorów proteazy HIV, co może spowodować zmniejszenie stężenia w osoczu.
Inhibitor aromatazy – AMINOGLUTETYMID	Supresja czynności nadnerczy wywołana aminoglutetymidem może zaostrzyć zmiany hormonalne wywoływane przez długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami.
Antagonista kanałów wapniowych – DILTIAZEM	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Leki antykoncepcyjne (doustne) – ETYNYLOESTRADIOL/ NORETYNDRON	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
SOK GREJPFRUTOWY	INHIBITOR CYP3A4
Lek immunosupresyjny – CYKLOSPORYNA	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT) 1) W przypadku jednoczesnego stosowaniu cyklosporyny i metyloprednizolonu występuje wzajemne hamowanie metabolizmu, mogące prowadzić do zwiększenia stężenia jednego lub obu leków w osoczu. W związku z tym,

Klasa lub rodzaj leku – LEK lub PRODUKT	**Interakcja lub działanie**
	w przypadku jednoczesnego stosowania istnieje możliwość zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem któregokolwiek z leków oddzielnie. 2) W czasie jednoczesnego stosowania metyloprednizolonu i cyklosporyny donoszono o występowaniu drgawek.
Leki immunosupresyjne – CYKLOFOSFAMID – TAKROLIMUS	SUBSTRATY CYP3A4
Makrolidowe leki przeciwbakteryjne – KLARYTROMYCYNA – ERYTROMYCYNA	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Makrolidowy lek przeciwbakteryjny – TROLEANDOMYCYNA	INHIBITOR CYP3A4
NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) – kwas acetylosalicylowy w wysokich dawkach	1) Jednoczesne stosowanie NLPZ z kortykosteroidami może zwiększać częstość występowania przypadków krwawień i owrzodzeń przewodu pokarmowego. 2) Metyloprednizolon może zwiększać klirens kwasu acetylosalicylowego podawanego w wysokich dawkach, co może prowadzić do spadku stężenia salicylanów w surowicy. Przerwanie leczenia metyloprednizolonem może prowadzić do wzrostu stężenia salicylanów w surowicy, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia toksyczności ze strony salicylanów.
Leki zmniejszające stężenie potasu	W przypadku jednoczesnego podawania kortykosteroidów z lekami zmniejszającymi stężenie potasu (np. diuretykami), należy dokładnie obserwować pacjentów pod kątem rozwoju hipokaliemii. Zwiększone ryzyko hipokaliemii występuje również w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów z amfoterycyną B, ksantynami czy agonistami receptora beta-2.

Lidokaina
Leki hamujące metabolizm lidokainy (np. cymetydyna) mogą powodować wzrost jej stężenia w osoczu do potencjalnie toksycznego stężenia, w przypadku wielokrotnego podawania dużych jej dawek przez długi czas. Interakcje te nie mają jednak znaczenia klinicznego podczas krótkotrwałego leczenia lidokainą w zalecanych dawkach. U pacjentów otrzymujących inne leki miejscowo znieczulające lub leki przeciwarytmiczne klasy IB, lidokainę należy stosować z zachowaniem ostrożności ze względu na kumulację działań toksycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że kortykosteroidy mają działanie upośledzające płodność (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Ciąża

Metyloprednizolon

Niektóre badania na zwierzętach wykazały, że kortykosteroidy podawane matce mogą powodować wady rozwojowe płodu. Natomiast nie wykazano, aby kortykosteroidy powodowały występowanie wad wrodzonych u płodów, których matki przyjmowały kortykosteroidy w okresie ciąży. Kortykosteroidy przenikają przez barierę łożyskową.

W jednym retrospektywnym badaniu stwierdzono większą częstość przypadków niskich mas urodzeniowych niemowląt urodzonych przez matki przyjmujące kortykosteroidy. U ludzi, ryzyko wystąpienia niskiej masy urodzeniowej wykazuje zależność od podawanej dawki. Ryzyko to może być zmniejszone poprzez podawanie niższych dawek kortykosteroidów.

Noworodki urodzone przez matki, które otrzymywały znaczne dawki glikokortykosteroidów w trakcie ciąży, należy starannie obserwować i badać pod kątem objawów niewydolności kory nadnerczy, mimo, że u niemowląt, które były narażone na kortykosteroidy *in utero*, rzadko występuje noworodkowa niewydolność kory nadnerczy.

Lidokaina
Lidokaina łatwo przenika przez barierę łożyskową.

Stosowanie miejscowe anestetyków, takich jak lidokaina podczas ciąży i porodu, może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych u matki i płodu.

Metyloprednizolonu octan z lidokainą
Dopóki nie zostaną przeprowadzone odpowiednie badania dotyczące wpływu metyloprednizolonu octanu z lidokainą na procesy rozrodcze u ludzi, produkt ten nie powinien być podawany kobietom ciężarnym, chyba że po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla matki i płodu.

Nie stwierdzono wpływu kortykosteroidów na przebieg porodu.

U niemowląt urodzonych przez matki długotrwale stosujące kortykosteroidy w okresie ciąży obserwowano rozwój zaćmy.

Produkt Depo-Medrol z lidokainą zawiera alkohol benzylowy jako środek konserwujący. Alkohol benzylowy może przenikać przez łożysko (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Metyloprednizolon
Kortykosteroidy przenikają do mleka matki.

U dzieci karmionych piersią kortykosteroidy, które przeniknęły do mleka matki mogą hamować wzrost i zakłócać wytwarzanie endogennych glikokortykosteroidów.

Lidokaina
Lidokaina przenika do mleka matki.

Metyloprednizolonu octan z lidokainą
Produkt ten może być stosowany przez kobiety karmiące piersią, tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u matki i niemowlęcia.

Produkt Depo-Medrol z lidokainą zawiera alkohol benzylowy jako środek konserwujący (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono systematycznej oceny wpływu kortykosteroidów na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Leczenie kortykosteroidami może powodować działania niepożądane, takie jak: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenia wzroku i zmęczenie, a ponadto ze względu na miejscowe działanie znieczulające lidokainy mogą również wystąpić tymczasowe zaburzenia poruszania się i upośledzenie koordynacji ruchowej. Jeżeli znieczulenie w warunkach ambulatoryjnych, ze względu na miejsce znieczulenia, wpływa na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, pacjentom należy doradzić, aby unikali tych czynności do czasu pełnego powrotu do normalnego funkcjonowania.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie leczenia metyloprednizolonem w skojarzeniu z lidokainą obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z następującą częstością: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (≤ 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zgłaszano następujące działania niepożądane, związane ze stosowaniem metyloprednizolonu octanu, następującymi przeciwwskazanymi drogami podania: dooponowo/nadtwardówkowo: zapalenie pajęczynówki, zaburzenia czynności żołądka i jelit lub pęcherza moczowego, ból głowy, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niedowład poprzeczny/porażenie poprzeczne, napady drgawkowe, zaburzenia czucia.

Podobnie jak w przypadku innych leków miejscowo znieczulających, działania niepożądane lidokainy występują rzadko i zazwyczaj wiążą się ze zwiększonym stężeniem w osoczu spowodowanym przypadkowym wstrzyknięciem donaczyniowym, podaniem zbyt dużej dawki lub szybkim wchłanianiem z silnie unaczynionych okolic ciała. Działania te mogą występować również w wyniku nadwrażliwości, idiosynkrazji lub zmniejszonej tolerancji ze strony pacjenta. Ogólnoustrojowe działania toksyczne dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego i (lub) układu krążenia. Do objawów neurologicznych ogólnoustrojowego działania toksycznego należą: zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, nerwowość, drżenie, parestezje okołoustne, drętwienie języka, senność, drgawki, śpiączka. Reakcje ze strony układu krążenia mają charakter hamujący i mogą objawiać się: niedociśnieniem tętniczym, bradykardią, zahamowaniem czynności mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu serca i w niektórych przypadkach zatrzymaniem akcji serca lub zasłabnięciem na tle krążeniowym. Objawami toksycznego działania lidokainy mogą być: niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i ślepota przejściowa.

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane** **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia oportunistyczne[e], zakażenia[e], zapalenie otrzewnej[c, e]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza[e]
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga[e], supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza[e], zespół odstawienia steroidów[e]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Kwasica metaboliczna[e], zatrzymanie sodu[e]; zatrzymanie płynów[e], alkaloza hipokalemiczna[e], dyslipidemia[e], zaburzenia tolerancji glukozy[e], zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (lub doustne leki hipoglikemizujące u diabetyków)[a, e], lipomatoza[e], zwiększony apetyt (mogący prowadzić do wzrostu masy ciała)[e]
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia afektywne[e] (w tym nastrój depresyjny[e], nastrój euforyczny, afektywna chwiejność emocjonalna[e], uzależnienie od leku[e], myśli samobójcze[e]), zaburzenia psychotyczne[e] (w tym stan pobudzenia maniakalnego[e], urojenia[e], omamy[e] i schizofrenia[e]), zaburzenia umysłowe[e], zmiany osobowości[e], stan splątania, niepokój, wahania nastroju[e], dysfunkcjonalne zachowania[e], bezsenność[e], drażliwość[e], nerwowość[d]
Zaburzenia układu nerwowego	Lipomatoza nadtwardówkowa[e], zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego (z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego [łagodne nadciśnienie śródczaszkowe])[e], utrata przytomności[d], napady drgawkowe, amnezja[e], zaburzenia poznawcze[e], drżenie[d], senność[d], hipoestezja[d], zawroty głowy, ból głowy[e]
Zaburzenia oka	chorioretinopatia[e], zaćma[e], jaskra[e], wytrzeszcz[e], podwójne widzenie[d], zaburzenia widzenia[d], rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.)
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)[e], szumy uszne[d]
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca[d], zaburzenia rytmu serca[d], zastoinowa niewydolność serca (u podatnych pacjentów)[e], bradykardia[d]
Zaburzenia naczyniowe	Zapaść krążeniowa[d], zakrzepica[e], nadciśnienie tętnicze[e], niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca[e]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatrzymanie oddechu[d], depresja oddechowa[d], zator tętnicy płucnej[e], czkawka[e], skurcz oskrzeli[d], duszność[d]
Zaburzenia żołądka i jelit	Wrzody trawienne[b,e], perforacja jelit[e], krwawienie z żołądka[e], zapalenie trzustki[e], wrzodziejące zapalenie przełyku[e], zapalenie przełyku[e], rozdęcie brzucha[e], ból brzucha[e], biegunka[e], niestrawność[e], nudności, wymioty[d]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy[d], nadmierne owłosienie[e], wybroczyny[e], wylew krwawy podskórny lub dotkankowy[e], zanik skóry[e], rumień[e], nadmierne pocenie się[e], rozstępy skórne[e], wysypka, świąd[e], pokrzywka, trądzik[e], hiperpigmentacja skóry[e], hipopigmentacja skóry[e], zmiany skórne[d]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Osłabienie mięśniowe[e], ból mięśniowy[e], miopatia[e], zanik lub utrata tkanki mięśniowej[e], osteoporoza[e], martwica kości[e], złamania patologiczne[e], neuropatia stawowa[e], ból stawów[e], zahamowanie wzrostu[e], drżenie mięśni[d], zaostrzenie bólu po wstrzyknięciu (po podaniu dostawowym, okołostawowym i do pochewki ścięgna)[a,e]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne miesiączkowanie[e]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Jałowy ropień[e], utrudnione gojenie się ran[e], obrzęk[d], obrzęk obwodowy[e], zmęczenie[e], złe samopoczucie[e], reakcje w miejscu wstrzyknięcia[e], uczucie zimna[d], uczucie gorąca[d]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego[e], zmniejszenie tolerancji węglowodanów[e], zmniejszenie stężenia potasu we krwi[e], zwiększenie stężenia wapnia w moczu[e], zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej[e], zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej[e], zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi[e], zwiększenie stężenia mocznika we krwi[e], zahamowanie reakcji w testach skórnych[a, e]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Kompresyjne złamania kręgów[e], zerwanie ścięgna[e]

[a] Termin nie jest terminem preferowanym wg MedDRA
[b] Perforacja wrzodu trawiennego i krwotok z wrzodu trawiennego
[c] Zapalenie otrzewnej może być pierwszym objawem przedmiotowym lub podmiotowym zaburzeń żołądka i jelit, takich jak perforacja, zaparcie lub zapalenie trzustki (patrz sekcja 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)
[d] Zgłoszone tylko dla lidokainy
[e] Zgłoszone tylko dla metyloprednizolonu octanu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Metyloprednizolon
Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego w dawkach często powtarzanych (raz na dobę lub kilka razy w tygodniu) może wywołać zespół Cushinga i inne reakcje związane z przewlekłym stosowaniem leczenia steroidami.
Rzadko zgłaszano przypadki ostrej toksyczności i (lub) zgonu po przedawkowaniu kortykosteroidów. W przypadku przedawkowania brak jest swoistego antidotum, stosuje się leczenie podtrzymujące i objawowe.

Lidokaina

Objawy ostrej toksyczności ogólnoustrojowej
Działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy manifestuje się objawami o narastającym nasileniu. U pacjentów mogą początkowo występować: parestezje okołoustne, drętwienie języka, zawroty głowy, przeczulica słuchowa i szumy uszne. Zaburzenia widzenia i drżenie lub drganie mięśni należą do cięższych objawów i mogą poprzedzać wystąpienie drgawek uogólnionych. Nie należy ich mylić z zachowaniami neurotycznymi. U pacjenta może wystąpić utrata przytomności i duże napady padaczkowe (typu *grand mal*), które mogą trwać od kilku sekund do kilku minut. Ze względu

na zwiększoną aktywność mięśniową podczas drgawek szybko dochodzi do niedotlenienia i hiperkapnii oraz zaburzenia prawidłowych procesów oddychania i niedrożności dróg oddechowych. W ciężkich przypadkach może dojść do zatrzymania oddechu. Toksyczne działanie produktów leczniczych miejscowo znieczulających nasilane jest przez kwasicę metaboliczną.

W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy ze strony układu krążenia. W wyniku dużych stężeń ogólnoustrojowych może dojść do: niedociśnienia tętniczego, bradykardii, arytmii i zatrzymania akcji serca, co może prowadzić do zgonu.
O ile nie wstrzyknięto zbyt dużej dawki leku miejscowo znieczulającego, powrót do stanu sprzed podania leku następuje szybko w wyniku jego redystrybucji z ośrodkowego układu nerwowego oraz metabolizmu.

Leczenie objawów ostrej toksyczności
W przypadku pojawienia się objawów ostrej toksyczności ogólnoustrojowej należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie produktu leczniczego znieczulającego.

W przypadku wystąpienia drgawek i depresji ośrodkowego układu nerwowego konieczne będzie poddanie pacjenta odpowiedniemu leczeniu, które ma na celu natlenienie, zatrzymanie drgawek i wspomaganie krążenia. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych i podać tlen oraz, jeśli zajdzie taka potrzeba, zastosować wentylację wspomaganą (za pomocą maski twarzowej i worka samorozprężalnego). Krążenie należy podtrzymywać za pomocą infuzji osocza lub płynów dożylnych. W sytuacjach, gdy wymagane jest dalsze leczenie wspomagające z powodu wystąpienia depresji układu krążenia, można rozważyć zastosowanie środka wazopresyjnego, chociaż wiąże się to z ryzykiem pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego. Drgawki można kontrolować poprzez dożylne podanie diazepamu lub tiopentalu sodu, pamiętając jednak, że leki przeciwdrgawkowe mogą również osłabiać proces oddychania i krążenia. Długotrwałe drgawki mogą pogarszać wentylację i natlenianie pacjenta. W takich przypadkach należy rozważyć wczesną intubację dotchawiczą. Jeśli u pacjenta wystąpi zatrzymanie krążenia, należy zastosować standardowe procedury resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Niezmiernie istotne jest nieustanne optymalne dotlenianie oraz wentylacja pacjenta, jak również wspomaganie krążenia oraz leczenie objawów kwasicy metabolicznej.

W leczeniu ostrego przedawkowania lidokainy dializa nie jest skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego. Kod ATC: H02 AB 04.
Metyloprednizolonu octan z lidokainą jest sterylną zawiesiną wodną syntetycznego glukokortykosteroidu–metyloprednizolonu octanu oraz leku znieczulającego miejscowo – lidokainy chlorowodorku jednowodnego. Metyloprednizolonu octan jest glukokortykosteroidem o silnym, przedłużonym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje on miejscowy stan zapalny spowodowany czynnikami mechanicznymi, chemicznymi lub immunologicznymi. Lidokaina jest silnym lekiem typu amidowego znieczulającym miejscowo.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Metyloprednizolon
Metyloprednizolonu octan ma ogólne właściwości glikokortykosteroidu metyloprednizolonu, jednak jest od niego słabiej rozpuszczalny i wolniej metabolizowany, dzięki czemu działa dłużej. Wykazuje silniejsze działanie przeciwzapalne niż prednizolon, a także mniejszą niż prednizolon tendencję do indukowania retencji sodu i wody, utraty potasu i nadciśnienia tętniczego. Podobnie jak w przypadku metyloprednizolonu, przewaga metyloprednizolonu octanu nad starszymi kortykosteroidami polega na jego zdolności do wykazywania równoważnego działania przeciwzapalnego przy mniejszych

dawkach. Uważa się, że dawka 4,4 mg metyloprednizolonu wywiera takie samo działanie przeciwzapalne jak 20 mg hydrokortyzonu.
Glikokortykosteroidy przechodzą przez błony komórkowe i wiążą się ze specyficznymi receptorami zlokalizowanymi w cytoplazmie. Następnie kompleksy te wnikają do jądra komórkowego, wiążą się z DNA (chromatyna) i stymulują transkrypcję mRNA i dalszą syntezę różnych enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty glikokortykosteroidów, obserwowane po zastosowaniu ogólnym.
Maksymalna aktywność farmakologiczna kortykosteroidów występuje później niż osiągnięcie szczytowego stężenia we krwi, co sugeruje, że większość efektów działania kortykosteroidów wynika raczej z modyfikacji aktywności enzymów niż z bezpośredniego działania.

Lidokaina
Lidokainy chlorowodorek jednowodny powoduje zmniejszenie czucia powierzchownego i eliminuje ból bez utraty kontroli nerwowej, zapobiegając lub zmniejszając przewodnictwo impulsów przez nerwy czuciowe wzdłuż włókien nerwowych i na zakończeniach nerwowych. Działanie lidokainy chlorowodorku jednowodnego pojawia się szybko po wstrzyknięciu, jest ono silniejsze i trwa dłużej niż w przypadku prokainy; działanie to jest odwracalne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych produktu skojarzonego składającego się z metyloprednizolonu i lidokainy, jednak dostępne są dane z badań farmakokinetycznych poszczególnych składników produktu — metyloprednizolonu i lidokainy.

Wchłanianie

Metyloprednizolon
W jednym wewnętrznym badaniu z udziałem ośmiu ochotników określono właściwości farmakokinetyczne pojedynczej dawki 40 mg metyloprednizolonu octanu podawanego domięśniowo. Średnia z poszczególnych maksymalnych stężeń w osoczu wynosiła 14,8 ± 8,6 ng/ml, średnia z poszczególnych czasów wystąpienia maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosiła 7,25 ± 1,04 godziny, a średnie pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 1354,2 ± 424,1 ng/ml x godziny (Dzień 1-21).

Lidokaina
Przeprowadzone badania właściwości farmakokinetycznych lidokainy po absorpcji w płynie stawowym po dostawowym wstrzyknięciu bolusa u pacjentów poddanych artroskopii stawu kolanowego wykazały różne wartości maksymalnego stężenia (C_{max}). Po podaniu lidokainy w dawkach 7 mg/kg mc. oraz 400 mg wartości C_{max} wynosiły odpowiednio 2,18 µg/ml po 1 h (w surowicy) oraz 0,63 µg/ml po 0,5 h (w osoczu). Inne zgłoszone wartości C_{max} w surowicy po podaniu lidokainy w dawkach 25 ml roztworu 1% oraz 20 ml roztworu 1,5% wynosiły odpowiednio 0,69 µg/ml po 5 minutach oraz 0,278 µg/ml po 2 godzinach.

Dane farmakokinetyczne dotyczące działania miejscowego lidokainy po podaniach dokaletkowym i bezpośrednio do torbieli nie są dostępne.

Dystrybucja

Metyloprednizolon
Metyloprednizolon jest szeroko dystrybuowany do tkanek, przenika przez barierę krew-mózg i jest wydzielany do mleka matki. Jego pozorna objętość dystrybucji wynosi około 1,4 l/kg. Stopień wiązania metyloprednizolonu z białkami osocza u ludzi wynosi około 77%.

Lidokaina
Stopień wiązania lidokainy z białkami osocza zależy od jej stężenia; stopień wiązania zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia. Przy stężeniach od 1 do 5 µg/ml stopień wiązania lidokainy z białkami

wynosi 60%–80%. Stopień wiązania zależy również od stężenia alfa 1-kwaśnej glikoproteiny w osoczu.

Objętość dystrybucji lidokainy w stanie stacjonarnym wynosi 91 l.

Lidokaina łatwo przenika przez łożysko i szybko osiągana jest równowaga stężenia niezwiązanego leku. Stopień wiązania z białkami osocza u płodu jest mniejszy niż u matki, w wyniku czego całkowite stężenie w osoczu u płodu jest niższe.

Metabolizm

Metyloprednizolon
U ludzi, metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów; głównymi metabolitami są 20-alfa-hydroksymetyloprednizolon i 20-beta-hydroksymetyloprednizolon. Metabolizm w wątrobie zachodzi głównie z udziałem enzymu CYP3A4 (Wykaz interakcji produktów leczniczych związanych z metabolizmem z udziałem enzymu CYP3A4, patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Metyloprednizolon, podobnie jak wiele innych substratów enzymu CYP3A4, może być także substratem dla glikoproteiny P należącej do białek transportowych ABC, wpływając na dystrybucję tkankową i interakcje z innymi lekami modulowanymi przez glikoproteinę P.

Lidokaina
Lidokaina jest metabolizowana głównie w wątrobie. Głównymi metabolitami lidokainy są monoetyloglicynian ksylidyny, glicynoksylidyna, 2,6-dimetyloanilina oraz 4-hydroksy-2,6-dimetyloanilina. Uważa się, że N-odalkilowanie lidokainy do monoetyloglicynianu ksylidyny zachodzi przy udziale zarówno enzymu CYP1A2, jak i CYP3A4. Metabolit 2,6-dimetyloanilina jest przekształcany do 4-hydroksy-2,6-dimetyloaniliny przez enzymy CYP2A6 i CYP2E1.

Eliminacja

Metyloprednizolon
Średni okres półtrwania w fazie eliminacji całkowitego metyloprednizolonu wynosi od 1,8 do 5,2 godzin.

Całkowity klirens wynosi około 5 do 6 ml/minutę/kg.

Lidokaina
Klirens lidokainy w osoczu po podaniu dożylnym w bolusie wynosi od 9 do 10 ml/min/kg.

Okres półtrwania w fazie eliminacji lidokainy po dożylnym wstrzyknięciu bolusa wynosi zazwyczaj od 1,5 do 2 godzin.

Działanie farmakologiczne monoetyloglicynianu ksylidyny i glicynoksylidyny jest podobne, ale słabsze niż lidokainy. Okres półtrwania monoetyloglicynianu ksylidyny wynosi około 2,3 godziny, a okres półtrwania glicynoksylidyny wynosi około 10 godzin i może ona gromadzić się po długotrwałym podawaniu.

Tylko 3% lidokainy jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Około 73% lidokainy trafia do moczu w postaci 4-hydroksy-2,6-dimetyloaniliny.

Szczególne populacje

Metyloprednizolon
Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych metyloprednizolonu w szczególnych populacjach.

Lidokaina
Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania lidokainy po podaniu dożylnym jest około 3-krotnie dłuższy. Dane farmakokinetyczne dotyczące działania miejscowego lidokainy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby po podaniach dostawowym, dokaletkowym i bezpośrednio do torbieli nie są dostępne.

Zaburzenia czynności nerek
Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/minutę) nie mają wpływu na farmakokinetykę lidokainy, ale mogą zwiększać gromadzenie się metabolitu glicynoksylidyny po podaniu dożylnym. Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek klirens lidokainy zmniejsza się o połowę, a jej okres półtrwania zwiększa się około dwukrotnie wraz ze zwiększonym gromadzeniem się metabolitu glicynoksylidyny (klirens kreatyniny <30 ml/minutę).

Farmakokinetyka lidokainy i jej głównego metabolitu monoetyloglicynianu ksylidyny nie ulega znaczącej zmianie u pacjentów poddawanych hemodializie, którzy otrzymują dożylną dawkę lidokainy.

Dane farmakokinetyczne dotyczące działania miejscowego lidokainy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniach dostawowym, dokaletkowym i bezpośrednio do torbieli nie są dostępne.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Metyloprednizolon
W oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa oraz badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie stwierdzono nieoczekiwanych zagrożeń. Działania toksyczne obserwowane w badaniach z podaniem wielokrotnym były zgodne z oczekiwanymi w wyniku długotrwałego narażenia na egzogenne adrenokortykosteroidy.

Potencjał rakotwórczy
Metyloprednizolonu nie oceniano formalnie w badaniach, dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego, przeprowadzonych u gryzoni. Zmienne wyniki uzyskiwano po zastosowaniu innych glikokortykosteroidów, badanych pod względem potencjalnego działania rakotwórczego u myszy i szczurów. Jednakże opublikowane dane wskazują, że kilka powiązanych glikokortykosteroidów, w tym budezonid, prednizolon i acetonid triamcynolonu, może zwiększać częstość występowania gruczolaków i nowotworów wątrobowokomórkowych, po podaniu doustnym w wodzie pitnej samcom szczura. Ten tumorogenny wpływ, występował w dawkach niższych niż typowe dawki kliniczne ustalone na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2).

Potencjał mutagenny
Metyloprednizolonu nie oceniano formalnie w badaniach dotyczących genotoksyczności. Jednakże metyloprednizolonu sulfonian, który jest strukturalnie podobny do metyloprednizolonu, nie wykazywał działania mutagennego po aktywacji metabolicznej lub bez aktywacji metabolicznej u *Salmonella typhimurium* w dawce od 250 do 2000 µg/płytka lub w badaniu mutacji *genetycznych in vitro* w komórkach ssaków z wykorzystaniem komórek jajnika chomika chińskiego w dawce od 2000 do 10 000 µg/ml. Metyloprednizolonu suleptanian nie wywoływał nieplanowej syntezy DNA w pierwotnych hepatocytach szczura, w dawce od 5 do 1000 µg/ml. Ponadto w przeglądzie publikacji wykazano, że prednizolonu farnezylan (PNF), który jest strukturalnie podobny do metyloprednizolonu, nie wykazywał działania mutagennego po aktywacji metabolicznej lub bez aktywacji metabolicznej u *Salmonella typhimurium* i szczepów *Escherichia coli* w dawce od 312 do 5000 µg/płytka. W linii komórkowej fibroblastów chomika chińskiego PNF doprowadził do wzrostu częstości występowania strukturalnych aberracji chromosomowych przy aktywacji metabolicznej w najwyższym badanym stężeniu 1500 µg/ml.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Przy podawaniu szczurom wykazano, że kortykosteroidy zmniejszają płodność Samcom szczura podawano kortykosteron w dawkach 0,10 i 25 mg/kg mc. na dobę drogą iniekcji podskórnej raz na dobę przez 6 tygodni oraz parowano je z samicami, którym nie podawano tej substancji. Po dniu 15. wysoką dawkę zmniejszono do 20 mg/kg mc. na dobę. Zaobserwowano zmniejszenie ilości czopu kopulacyjnego, co mogłoby być wtórne do zmniejszenia masy dodatkowego gruczołu. Liczba implantacji i płodów żywych uległa zmniejszeniu.

Wykazano teratogenne działanie kortykosteroidów u wielu gatunków zwierząt w przypadku stosowania dawek odpowiadającym dawkom stosowanym u ludzi. W badaniach na zwierzętach dotyczących wpływu na rozrodczość wykazano, że glikokortykosteroidy, takie jak metyloprednizolon, powodują zwiększenie występowania wad rozwojowych (rozszczep podniebienia, wady rozwojowe szkieletu), śmiertelność płodów (np. zwiększenie resorpcji) i hipotrofię wewnątrzmaciczną.

Lidokaina

Potencjał rakotwórczy
Nie prowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego lidokainy.

Wykazano rakotwórcze działanie metabolitu lidokainy, 2,6-ksylidyny, u szczurów; znaczenie kliniczne w odniesieniu do krótkotrwałego/okresowego stosowania lidokainy jako miejscowego leku znieczulającego pozostaje nieznane.

Potencjał mutagenny
Badania genotoksyczności lidokainy nie wykazały potencjalnego działania mutagennego.
W badaniach wykonanych *in vitro* i *in vivo* metabolit lidokainy, 2,6-ksylidyny, wykazał niewielkie potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
W ramach badania przeprowadzonego na samcach i samicach szczurów podawano doustnie lidokainę w dawce 30 mg/kg mc. codziennie przez 8 miesięcy. W tym okresie przeprowadzono 3 krycia i przeanalizowano parametry reprodukcyjne dla każdej ciąży, a także rozwój potomstwa aż do zakończenia karmienia mlekiem matki. Nie stwierdzono żadnego wpływu.

Metyloprednizolon z lidokainą

Potencjał rakotwórczy
Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego.

Ustalono, że dawka LD_{50} samej lidokainy podawanej dootrzewnowo białym myszom wynosi 126 ± 4,6 mg/kg mc. Premedykacja tych myszy z zastosowaniem nawet 0,5 mg/kg mc. metyloprednizolonu nie miała istotnego wpływu na toksyczność ostrą lidokainy.

Badania dotyczące ostrego działania drażniącego przy podawaniu dostawowym przeprowadzane na białych królikach z zastosowaniem 0,25 ml każdego z materiałów — metyloprednizolonu octanu z lidokainy chlorowodorkiem jednowodnym, samego metyloprednizolonu octanu lub soli fizjologicznej — przez cztery dni po wstrzyknięciu jednego z tych materiałów nie wykazały żadnych znaczących nieprawidłowości w płynie stawowym, błonach maziowych czy powierzchniach artykulacji tych stawów.

W ramach sześciotygodniowego badania toksyczności przy podawaniu pozajelitowym u szczurów, mającego na celu ustalenie układowej toksyczności podostrej wywoływanej produktem skojarzonym składającym się z metyloprednizolonu octanu i lidokainy, nie uzyskano wyników innych niż te

przypisywane obecności glukokortykoidów w produkcie, ani też nie stwierdzono żadnych zmian histologicznych u tych zwierząt, których nie można by przypisać leczeniu samym metyloprednizolonem lub samą lidokainą.

Potencjał mutagenny
Nie przeprowadzono badań genotoksyczności produktu skojarzonego składającego się z metyloprednizolonu i lidokainy (patrz powyższe informacje na temat genotoksyczności w odniesieniu do poszczególnych leków).

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję z zastosowaniem produktu skojarzonego składającego się z metyloprednizolonu i lidokainy (patrz powyższe informacje na temat toksycznego wpływu na reprodukcję w odniesieniu do poszczególnych leków).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol
Alkohol benzylowy (E 1519)
Sodu chlorek
Mirystylo-gamma pikoliny chlorek
Sodu wodorotlenek (do odpowiedniego pH)
Kwas solny (do odpowiedniego pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności farmaceutycznych, produktu Depo-Medrol z lidokainą nie należy rozcieńczać innymi roztworami ani mieszać z innymi roztworami.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka ze szkła bezbarwnego, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Aby zapobiec zakażeniom jatrogennym, konieczne jest ścisłe przestrzeganie zasad postępowania aseptycznego. Produkt nie nadaje się do podawania dożylnego ani dokanałowego. Po podaniu potrzebnej dawki należy wyrzucić wszelkie pozostałości zawiesiny.

Przed użyciem wstrząsnąć energicznie, tak aby uzyskać jednolitą zawiesinę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2363

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.1978
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.07.2025