

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Depo-Medrol + Lidocaïne, suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stoffen zijn 40 mg methylprednisolonacetaat en 10 mg lidocaïnehydrochloride monohydraat per ml.

Hulpstof met bekend effect:

Depo-Medrol + Lidocaïne bevat 8,7 mg benzylalcohol in elke 1 ml flacon, overeenkomend met 8,7 mg/ml benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Depo-Medrol + Lidocaïne is geïndiceerd voor intra- en peri-articulaire en intrabursale injectie en voor injectie in de peesschede, om een anti-inflammatoire werking te verkrijgen indien geëigende therapie geen effect heeft en de ernst van de aandoening het gebruik van corticosteroïden noodzakelijk maakt. Lidocaïne is toegevoegd om, door zijn onmiddellijke werking, eventuele pijn na de injectie te vermijden.

VOOR INTRASYNOVIALE TOEDIENING OF TOEDIENING IN WEKE WEEFSELS (waaronder periarticulair en intrabursaal).

Depo-Medrol + Lidocaïne is geïndiceerd als adjuvans voor kortstondig lokaal gebruik (teneinde de patiënt over een acute episode of exacerbatie heen te helpen) bij:

Synoviale ontsteking bij artrose
Reumatoïde artritis
Acute en subacute bursitis
Acute artritis bij jicht
Epicondylitis
Acute aspecifieke peesschedeontsteking
Posttraumatische artrose

Depo-Medrol + Lidocaïne kan tevens nuttig zijn ter behandeling van cysteuze tumoren die uitgaan van een peesvlies of pees (ganglioncyste).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Parenteraal toe te dienen geneesmiddelen dienen voorafgaand aan de toediening visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring, indien de oplossing en de injectieflacon dergelijke controle mogelijk maken.

Toediening voor lokaal effect

Behandeling met Depo-Medrol + Lidocaïne maakt het gebruik van algemeen toegepaste conventionele maatregelen niet overbodig. Deze behandelingsmethode zal de symptomen doen afnemen, maar zal geenszins tot genezing leiden; het hormoon heeft geen effect op de oorzaak van de ontsteking.

Artrose en reumatoïde artritis. De dosis methylprednisolon + lidocaïne voor intra-articulaire toediening hangt af van de grootte van het betreffende gewricht en varieert naar gelang de ernst van de aandoening van de individuele patiënt. Bij chronische gevallen kunnen de injectie-intervallen variëren van één tot vijf weken of langer, afhankelijk van de mate van verlichting die de eerste injectie bood.

De onderstaande tabel bevat een algemene doseringsrichtlijn op basis van de dosering voor methylprednisolon:

Grootte van het gewricht	Voorbeelden	Doseringsbereik methylprednisolon
Groot	Kniegewricht Enkelgewricht Schoudergewricht	20-80 mg
Gemiddeld	Ellebooggewricht Polsgewricht	10-40 mg
Klein	Metacarpofalangeaal gewricht Interfalangeaal gewricht Sternoclaviculair gewricht Acromioclaviculair gewricht	4-10 mg

Wijze van toediening

Aangeraden wordt om voorafgaand aan intra-articulaire toediening van een injectie de anatomie van het betreffende gewricht te bestuderen. Om het maximale ontstekingsremmende effect te verkrijgen, dient de injectie te worden toegediend in de synoviale holte. Gebruik makende van dezelfde steriele techniek als bij een lumbale punctie, wordt een steriele naald van 20 tot 24 gauge (op een lege spuit) snel in de synoviale holte ingebracht. Door enkele druppels gewrichtsvloeistof te aspireren wordt bevestigd dat de naald de gewrichtsholte heeft bereikt. Voor elk afzonderlijk gewricht wordt de injectieplaats gekozen door te bepalen op welke plaats de synoviale holte zich het minst diep onder de huid bevindt en het meest vrij ligt van grote bloedvaten en zenuwen. Terwijl de naald op zijn plaats wordt gehouden, wordt de aspiratiespuit verwijderd en vervangen door een tweede spuit, met daarin de gewenste hoeveelheid Depo-Medrol + Lidocaïne. De zuiger wordt vervolgens enigszins naar buiten opgetrokken teneinde synoviale vloeistof te aspireren om te controleren of de naald zich nog in de synoviale holte bevindt. Nadat de injectie is toegediend, wordt het gewricht voorzichtig enkele malen bewogen teneinde de synoviale vloeistof en de suspensie beter te vermengen. De injectieplaats wordt vervolgens bedekt met een steriel verbandje.

Geschikte plaatsen voor intra-articulaire injecties zijn de knie-, enkel-, pols-, elleboog-, schouder-, falangeale en heupgewrichten. Aangezien het inbrengen van een naald in het heupgewricht lastig kan zijn, dienen er voorzorgen te worden genomen om te voorkomen dat er grote bloedvaten rond het heupgewricht worden geraakt. Gewrichten die niet geschikt zijn om te worden geïnjecteerd zijn gewrichten die door hun anatomische locatie niet bereikbaar zijn zoals de spinale gewrichten en gewrichten die niet over een synoviale holte beschikken, zoals de sacro-iliacale gewrichten. Als de behandeling niet succesvol is, komt dat in de meeste gevallen doordat de gewrichtsholte niet werd

bereikt. Ondanks een juiste injectie in de synoviale ruimte, zoals bevestigd door aspiratie van gewrichtsvloeistof, kan de behandeling echter toch falen. Lokale behandeling heeft geen invloed op het onderliggende ziekteproces en waar mogelijk dient dan ook gebruik te worden gemaakt van een breed behandelprogramma met fysiotherapie en orthopedische correctie.

Bursitis. Het gebied rond de injectieplaats wordt op steriele wijze voorbereid en lokale anesthesie wordt indien nodig toegediend. Een naald van 20 tot 24 gauge die op een lege spuit bevestigd is, wordt in de bursa ingebracht waarna een kleine hoeveelheid vocht wordt geaspireerd. Vervolgens wordt de naald op zijn plaats gehouden en de aspiratiespuit vervangen door een kleine spuit die de gewenste dosis geneesmiddel bevat. Na toediening van de injectie wordt de naald verwijderd en wordt een verbandje aangebracht.

Overige: ganglion, tendinitis, epicondylitis. Bij de behandeling van aandoeningen als tendinitis of peesschedeontstekingen dient men na het aanbrengen van een geschikt antisepticum op de bovenliggende huid er goed op te letten dat de suspensie in de peesschede en dus niet in de pees zelf wordt geïnjecteerd. In gestrekte toestand is de pees goed palpeerbaar. Bij de behandeling van aandoeningen als epicondylitis dient men zorgvuldig na te gaan welk gebied het pijnlijkst is en dient in dat gebied de suspensie te worden geïnfiltrerd. Ingeval van een ganglion ontstaan vanuit een peesschede wordt de suspensie rechtstreeks in de cyste geïnjecteerd. In veel gevallen volstaat één injectie om de omvang van de cyste te verkleinen en zelfs te doen verdwijnen.

Bij de verscheidene bovengenoemde aandoeningen met betrekking tot pezen en slijmbeurzen zal de daadwerkelijke dosering afhangen van de specifieke aandoening die behandeld dient te worden; de te gebruiken dosering kan variëren van 4 tot 30 mg. Bij terugkerende of chronische aandoeningen kan herhaalde toediening van injecties nodig zijn.

Bij gebruik van multidosen injectieflacons is extra voorzichtigheid geboden om verontreiniging van de injectievloeistof te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Bij elke injectie dienen de gebruikelijke voorzorgen voor een steriele techniek in acht te worden genomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Systemische schimmelinfecties
- Intravasculaire (bijv. intraveneuze) toediening
- Intrathecale toediening
- Toediening van levende of verzwakt levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten die een immunosuppressieve dosis corticosteroiden krijgen of in de 3 voorgaande maanden hebben gehad.
- Patiënten die reeds eerder allergisch bleken voor andere anesthetica.
- Acute virusinfecties, speciaal herpes infecties van het oog.
- In of nabij een infectiehaard (abscessen, geïnfecteerde huidgebieden, enz.) zal geen injectie worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Op grond van mogelijke fysische onverenigbaarheden dient Depo-Medrol + Lidocaïne niet te worden verdund of gemengd met andere oplossingen. Parenteraal toe te dienen geneesmiddelen dienen voorafgaand aan de toediening visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring, indien de oplossing en de injectieflacon dergelijke controle mogelijk maken.

Dit product bevat benzylalcohol, dat bij lokale toediening in zenuwweefsel toxisch kan zijn.

Bij gebruik van meerdere doses Depo-Medrol + Lidocaïne uit een enkele injectieflacon is extra voorzichtigheid geboden teneinde verontreiniging te voorkomen. Hoewel de injectieflacon

aanvankelijk steriel is, kan gebruik van meerdere doses uit een enkele injectieflacon resulteren in verontreiniging, tenzij een strikte aseptische techniek wordt toegepast. Bij dergelijk gebruik is daarom extra voorzichtigheid geboden, bijvoorbeeld door gebruik te maken van steriele spuit en naalden voor eenmalig gebruik.

Hoewel de kristallen van bijniersteroiden in de huid ontstekingsreacties onderdrukken, kan de aanwezigheid ervan desintegratie van cellulaire elementen en fysisch-chemische veranderingen in de basissubstantie van het bindweefsel veroorzaken. De dermale en/of subdermale veranderingen die als gevolg hiervan kunnen optreden, kunnen resulteren in putjes in de huid op de injectieplaats. De mate waarin een dergelijke reactie optreedt, hangt af van de hoeveelheid geïnjecteerd bijniersteroid. Doorgaans wordt binnen enkele maanden of na absorptie van alle kristallen van het bijniersteroid volledige regeneratie bereikt.

Om de incidentie van dermale en subdermale atrofie te minimaliseren, dient men er goed op te letten dat bij het toedienen van de injecties de aanbevolen dosering niet wordt overschreden. Indien mogelijk dienen er in het aangedane gebied meerdere injecties met kleine doseringen te worden gegeven. Bij toediening van intra-articulaire injecties dient de injectietechniek voorzorgen te omvatten waarmee injectie of doorsijpelen in de dermis wordt voorkomen.

Depo-Medrol + Lidocaïne mag uitsluitend worden toegediend via de toedieningswegen die vermeld worden in de rubriek 4.1. Het is essentieel dat tijdens de toediening van Depo-Medrol + Lidocaïne de juiste techniek wordt toegepast en men erop let dat het geneesmiddel op de juiste plaats wordt toegediend.

Er zijn ernstige medische voorvallen gemeld bij intrathecaal/epiduraal gebruik (zie rubriek 4.8). Er dienen passende maatregelen te worden genomen om intravasculaire of intramusculaire injectie te voorkomen (zie rubriek 4.9).

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van lidocaïne voor lokale anesthesie

Er dienen voorzieningen voor reanimatie beschikbaar te zijn bij toediening van lokale anesthetica, zoals de lidocaïne in de methylprednisolon met lidocaïne oplossing voor injectie. Bepaalde lokale anesthesieprocedures kunnen in verband worden gebracht met ernstige bijwerkingen, ongeacht het lokale anestheticum dat wordt gebruikt, die meestal het resultaat zijn van verhoogde plasmaconcentraties door accidentele intravasculaire injectie, overmatige dosering of snelle absorptie vanuit sterk gevasculariseerde gebieden, of het gevolg kunnen zijn van overgevoeligheid, idiosyncrasie of verminderde tolerantie van de patiënt. Systemische toxiciteit heeft voornamelijk betrekking op het centrale zenuwstelsel en/of het cardiovasculaire systeem. Neurologische verschijnselen van systemische toxiciteit zijn ondermeer duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, zenuwachtigheid, tremor, paresthesie rond de mond, gevoelloze tong, slaperigheid, convulsies, coma. Cardiovasculaire reacties zijn onderdrukkend en kunnen zich manifesteren als hypotensie, bradycardie, myocard depressie, hartritmestoornissen en mogelijk hartstilstand of circulatoire collaps. Wazig zien, diplopie en voorbijgaande amaurose kunnen verschijnselen zijn van lidocaïne toxiciteit. (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Net zoals bij andere lokale anesthetica dient lidocaïne met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met epilepsie, myasthenia gravis, hartgeleidingsstoornissen, congestief hartfalen, hypovolemie en bradycardie. Kinderen en ouderen of verzwakte patiënten hebben kleinere doses nodig, in verhouding tot leeftijd en lichamelijke status.

De volgende aanvullende voorzorgen gelden voor parenteraal toe te dienen corticosteroiden.

Intrasynoviale injectie van corticosteroiden kan tot zowel systemische als lokale effecten leiden.

Na intra-articulaire toediening van corticosteroiden dient men erop te letten dat er geen overbelasting plaatsvindt van gewrichten waarbij een symptomatisch voordeel werd behaald. Als hier onvoldoende op wordt gelet, kan dusdanige extra slijtage van het gewricht plaatsvinden dat het behaalde voordeel van de steroidbehandeling meer dan teniet zal worden gedaan.

In instabiele gewrichten dienen geen injecties te worden toegediend. In sommige gevallen kan herhaalde toediening van intra-articulaire injecties leiden tot instabiliteit van het betreffende gewricht. In bepaalde gevallen wordt röntgenologische follow-up aangeraden om eventuele verslechtering aan te tonen.

Indien een algemene corticoïde werking wordt beoogd, of wanneer parenterale corticosteroidbehandeling voor een aanhoudend systemisch effect gewenst is zal gewoon Depo-Medrol worden toegediend.

Om een infectieproces te kunnen uitsluiten, dient eventueel aanwezige gewrichtsvloeistof goed te worden onderzocht. Duidelijk toegenomen pijn die gepaard gaat met plaatselijke zwelling, verdere belemmering van de beweeglijkheid van het gewricht, koorts en malaise kan duiden op septische artritis. Als een dergelijke complicatie zich voordoet, en daadwerkelijk sepsis wordt vastgesteld, dient passende antimicrobiële behandeling te worden ingesteld.

Plaatselijke injectie van een steroïd in een eerder geïnfecteerd gewricht dient te worden vermeden.

Toepassing van een steriele techniek is noodzakelijk om infecties of verontreiniging te voorkomen.

Immunosuppressieve effecten/verhoogde gevoeligheid voor infecties

De patiënt dient ingelicht te worden over het feit dat hij/zij een glucocorticoïd krijgt toegediend. Ten gevolge van zijn remmende werking op de fibroplasie is het mogelijk dat methylprednisolon, zoals alle andere corticoïden, enkele tekenen van een infectie kan maskeren, bestaande infecties verergeren, het risico op reactivatie of verergering van latente infecties vergroten en tijdens het corticosteroidgebruik kunnen er nieuwe infecties verschijnen, en de verspreiding van het infecterende organisme zou kunnen worden bevorderd. Bij alle patiënten behandeld met methylprednisolon dient men bedacht te zijn op het optreden van een infectie. Bij gebruik van corticosteroiden is het mogelijk dat het afweersysteem minder goed functioneert en infecties niet gelokaliseerd kunnen worden. Het gebruik van corticosteroiden alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve middelen die de cellulaire weerstand, humorale weerstand of de werking van de neutrofielen beperken kan resulteren in infecties met pathogenen, waaronder virusinfecties, bacteriële infecties, schimmelinfecties, infecties met protozoën of worminfecties. Deze infecties kunnen licht zijn, maar ook ernstig of zelfs fataal. De kans op infectiecomplicaties neemt toe met verhoging van de corticosteroiddoses. Controleer op de ontwikkeling van infectie en overweeg indien nodig om de behandeling met corticosteroiden te staken of de dosering te verlagen. Gelijktijdige infecties dienen adequaat behandeld te worden. Zij kunnen trouwens een absolute contra-indicatie vormen (zie rubriek 4.3).

De intrasynoviale, intrabursale of intratendineuze toedieningswegen dienen bij een acute infectie niet te worden gebruikt voor het verkrijgen van een lokaal effect.

Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het immuunsysteem onderdrukken zijn vatbaarder voor infecties dan gezonde personen. Bijvoorbeeld waterpokken of mazelen kunnen een ernstiger of zelfs dodelijk beloop hebben bij niet-immune kinderen of volwassenen die corticosteroiden gebruiken.

Bij patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroiden krijgen, is toediening van levende of van verzwakt levende vaccins gecontra-indiceerd. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen wel worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met immunosuppressieve doses corticosteroiden; er kan echter sprake zijn van een verminderde respons op dergelijke vaccins. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve doses corticosteroiden krijgen, kunnen aangewezen immunisatieprocedures gewoon plaatsvinden.

Als bij patiënten met latente tuberculose of tuberculinereactiviteit gebruik van corticosteroiden is aangewezen, is nauwlettende observatie vereist, aangezien reactivatie van de aandoening kan optreden. Bij langdurige behandeling met corticosteroiden dienen deze patiënten chemoprophylaxe te krijgen.

Bij patiënten die behandeld werden met corticosteroiden is melding gemaakt van het optreden van Kaposi-sarcoom. Beëindiging van het gebruik van de corticosteroiden kan leiden tot klinische remissie.

De rol van corticosteroiden bij septische shock is controversieel aangezien in eerdere studies zowel gunstige als schadelijke effecten zijn aangetoond. Recenter is geopperd dat aanvullende corticosteroiden gunstig zouden werken bij patiënten met geconstateerde septische shock en bijnierschorsinsufficiëntie. Routinematig gebruik bij septische shock wordt echter niet aangeraden. Een systematische beoordeling van kortdurende toepassing van corticosteroiden in hoge doses ondersteunde het gebruik niet. Uit meta-analyses en een beoordeling is gebleken dat toepassing van lage doses corticosteroiden gedurende een langere termijn (5-11 dagen) de mortaliteit verlaagt, met name bij patiënten met vasopressor-afhankelijke septische shock.

Effecten op het immuunsysteem

Allergische reacties kunnen optreden. Aangezien er in zeldzame gevallen huidreacties en anafylactische/anafylactoïde reacties zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met corticosteroiden, dienen er passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen alvorens het geneesmiddel toe te dienen, vooral als de betreffende patiënt een voorgeschiedenis heeft van allergie voor enig geneesmiddel.

Endocriene effecten

Wanneer patiënten die een behandeling met corticosteroiden ondergaan aan een ongebruikelijke hoeveelheid stress worden blootgesteld, zijn voorafgaand aan, tijdens en na de stressvolle situatie verhoogde doseringen van snelwerkende corticosteroiden geïndiceerd.

Farmacologische doses van corticosteroiden die worden toegediend gedurende langere perioden kunnen resulteren in onderdrukking van de werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HHB- of HPA-as) (secundaire bijnierschorsinsufficiëntie). De ernst en duur van de bijnierschorsinsufficiëntie verschillen van patiënt tot patiënt en hangen af van de dosis, de frequentie, de tijd van toediening en de duur van de behandeling met glucocorticoiden.

Een steroïden-“ontwenningssyndroom” waarbij eventuele bijnierschorsinsufficiëntie geen rol lijkt te spelen, kan ook optreden na plotselinge stopzetting van glucocorticoidtherapie. De symptomen van dit syndroom zijn onder andere: anorexia, misselijkheid, overgeven, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, schilfering van de huid, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie. Deze effecten zijn waarschijnlijk te wijten aan de plotselinge verandering in de glucocorticoidconcentratie en niet aan lage corticosteroidenniveaus.

Aangezien glucocorticoiden Cushing-syndroom kunnen veroorzaken of verergeren, dienen deze middelen te worden vermeden bij patiënten met de ziekte van Cushing.

Corticosteroiden hebben een versterkt effect bij patiënten met hypothyroïdie.

Voeding en stofwisseling

Corticosteroiden, waaronder methylprednisolon, kunnen bloedglucose verhogen, pre-existente diabetes mellitus verergeren en patiënten die langdurig corticosteroiden gebruiken, predisponeren voor diabetes mellitus. Patiënten die aan diabetes mellitus lijden dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Effecten op de psyche

Gebruik van corticosteroiden kan gepaard gaan met psychische stoornissen die uiteenlopen van euforie, insomnia, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressie tot

ronduit psychotische symptomen. Daarnaast kan het gebruik van corticosteroïden leiden tot verergering van bestaande emotionele instabiliteit of psychotische neigingen.

Potentieel ernstige psychische bijwerkingen kunnen optreden met het gebruik van systemisch werkende steroïden. Typische symptomen treden binnen een paar dagen of weken na aanvang van de behandeling op. De meeste symptomen verdwijnen na vermindering van de dosis of het stoppen met de toediening, hoewel specifieke behandeling nodig kan zijn. Er is melding gemaakt van psychische bijwerkingen na het stoppen met corticosteroïden; de frequentie is onbekend. Patiënten/verzorgers doen er het beste aan om medische hulp in te roepen als zich bij de patiënt psychische symptomen voordoen, vooral als een depressieve stemming of suïcidale gedachten wordt vermoed. Patiënten/verzorgers dienen alert te zijn op mogelijke psychiatrische stoornissen die kunnen optreden tijdens of onmiddellijk na het afbouwen van de dosis of stopzetting van de behandeling met systemisch werkende steroïden.

Effecten op het zenuwstelsel

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van corticosteroïden bij patiënten met convulsieve aandoeningen. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van corticosteroïden bij patiënten met myasthenia gravis (zie ook het gedeelte over myopathie in de rubriek 'Effecten op het skeletspierstelsel').

Er zijn meldingen geweest van epidurale lipomatose bij patiënten die waren behandeld met corticosteroïden, speciaal bij langdurige gebruik van hoge doses.

Effecten op de ogen

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan een posterior subcapsulair cataract en nucleair cataract (vooral bij kinderen), exoftalmie of verhoogde intraoculaire druk veroorzaken, hetgeen kan leiden tot glaucoom, met mogelijke schade aan de oogzenuwen en die het ontstaan van secundaire ooginfecties door schimmels en virussen kan versterken.

Bij gebruik van corticosteroïden bij patiënten met een oogontsteking door het herpes simplexvirus is voorzichtigheid geboden omdat perforatie van het hoornvlies kan optreden.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden. Centrale sereuze chorioretinopathie kan leiden tot retinaloslating.

Effecten op het hart

Bijwerkingen van glucocorticoïden op het cardiovasculaire stelsel, zoals dyslipidemie en hypertensie, kunnen patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren die langdurig en met hoge doses zijn behandeld, predisponeren voor bijkomende cardiovasculaire effecten. Daarom dienen corticosteroïden bij dergelijke patiënten naar beste inzicht te worden gebruikt en dient, indien nodig, aandacht te worden besteed aan risicomodificatie en aanvullende cardiologische zorg.

Systemisch werkende corticosteroïden dienen met voorbehoud en alleen indien strikt noodzakelijk te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen.

Effecten op de bloedvaten

Bij het gebruik van corticosteroïden is trombose, waaronder veneuze trombo-embolie, gemeld. Daardoor is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van corticosteroïden door patiënten die trombo-embolische aandoeningen hebben of er aanleg voor hebben.

Effecten op het maagarmstelsel

Hoge doses corticosteroiden kunnen acute pancreatitis veroorzaken.

Glucocorticoïdtherapie kan de symptomen van een (peptisch) ulcus maskeren, waardoor perforaties of bloedingen kunnen optreden zonder significante pijn. In combinatie met NSAID's is het risico op het ontstaan van maagarmulcera verhoogd. In combinatie met corticosteroiden dienen NSAID's derhalve met terughoudendheid te worden gebruikt. Glucocorticoïdtherapie kan peritonitis of andere verschijnselen/symptomen gerelateerd aan maagarmstelselaandoeningen, zoals perforatie, obstructie of pancreatitis, maskeren.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van corticosteroiden bij aspecifieke colitis ulcerosa als er een kans bestaat op een ophanden zijnde perforatie, een abces of een andere pyogene infectie. Ook is voorzichtigheid geboden bij gebruik van steroïden als hoofdbehandeling of adjuvans bij diverticulitis, nieuwe intestinale anastomosen, actief of latent ulcus pepticum.

Effecten op lever en galblaas

Door geneesmiddelen geïnduceerd leverletsel, waaronder acute hepatitis of toename van leverenzymen, kan veroorzaakt worden door herhaalde puls-therapie met intraveneus toegediende methylprednisolon (meestal bij een aanvangsdosis ≥ 1 g per dag). Er zijn zeldzame gevallen van hepatotoxiciteit gemeld. Het kan enkele weken of langer duren voordat de eerste symptomen optreden. In het merendeel van de beschreven gevallen verdwenen de bijwerkingen na staking van de behandeling. Derhalve is passende controle noodzakelijk.

Effecten op het skeletspierstelsel

Bij gebruik van hoge doses corticosteroiden is melding gemaakt van acute myopathie die meestal optreedt bij patiënten met aandoeningen van de neuromusculaire transmissie (bijvoorbeeld myasthenia gravis) of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticholinergica, zoals neuromusculaire antagonist (bijvoorbeeld pancuronium). Deze acute myopathie is gegeneraliseerd, kan oog- en ademhalingspijpen aantasten en kan leiden tot quadriparesis. Creatinekinasewaarden kunnen verhoogd zijn. Klinische verbetering of herstel na stopzetten van de corticosteroidenbehandeling kan weken tot jaren duren.

Osteoporose is een vaak, maar niet regelmatig herkend ongewenst effect dat in verband wordt gebracht met langdurig gebruik van hoge doses glucocorticoïden.

Nier- en urinewegaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gegeneraliseerde sclerose omdat er een verhoogde incidentie van sclerodermale niercrisis is waargenomen met corticosteroiden, waaronder methylprednisolon.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van corticosteroiden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Onderzoeken

Gemiddelde en hoge doses van hydrocortison of cortison kunnen leiden tot verhoogde bloeddruk, natrium- en vochtretentie en verhoogde kaliumuitscheiding. Deze effecten komen minder vaak voor bij de synthetische derivaten, behalve wanneer deze in hoge doses worden gebruikt. Een zoutarm dieet en kaliumsupplement kunnen nodig zijn. Alle corticosteroiden doen de uitscheiding van calcium toenemen.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Een multicenterstudie toonde een verhoogde mortaliteit na 2 weken en 6 maanden, na verwonding bij patiënten behandeld met methylprednisolonnatriumsuccinaat in vergelijking met placebo aan. Systemische corticosteroïden zijn niet geïndiceerd voor en mogen daarom niet worden toegediend ter behandeling van traumatisch hersenletsel. Een causaal verband met behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat is niet vastgesteld.

Overig

Aangezien de complicaties van behandeling met glucocorticoïden verband houden met de hoogte van de dosis en de behandelingsduur dient voor elke individuele patiënt een besluit te worden genomen, op basis van een risico/baten afweging, met betrekking tot de dosis en de duur van de behandeling of de behandeling dagelijks of intermitterend dient te zijn.

Acetylsalicylzuur en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen dienen in combinatie met corticosteroïden met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en methylprednisolon kan het risico op bloedingen verhogen. Er zijn ook meldingen van verminderde effecten van orale anticoagulantia. Bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten wordt frequentere controle van de protrombinetijd (INR) aanbevolen, vooral tijdens de start van de behandeling of bij dosisaanpassingen van methylprednisolon (zie rubriek 4.5).

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Het optreden van een feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, is gemeld na de toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden dienen alleen te worden toegediend aan patiënten met een vermoedelijk of vastgesteld feochromocytoom nadat de risico's en de voordelen goed tegen elkaar zijn afgewogen.

Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat benzylalcohol (zie rubriek 2). Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven en bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Pediatrische patiënten

Bij kinderen mogen glucocorticoïden niet gebruikt worden tenzij met grote voorzichtigheid, daar virale infecties (vaccinia, varicella, verschillende exanthenen) zich zeer gemakkelijk voordoen.

De groei en ontwikkeling van baby's en kinderen die langdurig met corticosteroïden worden behandeld, dienen nauwlettend te worden geobserveerd. Bij kinderen die langdurig worden behandeld met een gespreide dagelijkse dosering glucocorticoïden kan remming van de groei optreden. Het gebruik van een dergelijk behandelingsregime dient daarom te worden beperkt tot patiënten met de ernstigste indicaties.

Dit middel bevat benzylalcohol (zie rubriek 2). Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gasping'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij

toxiciteit kan optreden is niet bekend. Benzylalcohol mag niet toegediend worden aan een pasgeboren baby (jonger dan 4 weken), tenzij aanbevolen door de arts. Gezien een verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen, mag benzylalcohol niet langer dan een week gebruikt worden bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door de arts of apotheker.

Baby's en kinderen die langdurig met corticosteroiden worden behandeld, lopen in het bijzonder een risico op verhoogde intracraniale druk.

Hoge doses corticosteroiden kunnen bij kinderen pancreatitis veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylprednisolon

Methylprednisolon is een substraat van het cytochroom P450-enzym-(CYP) en wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het enzym CYP3A. CYP3A4 is bij volwassenen het dominante enzym van de meest overvloedig aanwezige CYP-subgroep in de lever. Het katalyseert 6 β -hydroxylering van steroiden, de essentiële stap in fase I in het metabolisme van endogene en synthetische corticosteroiden. Veel andere verbindingen zijn ook substraten van CYP3A4 van sommige van deze (evenals van andere geneesmiddelen) is aangetoond dat ze het metabolisme van glucocorticoiden wijzigen door inductie (up-regulering) of remming van het enzym CYP3A4 (**Tabel 1**).

CYP3A4-REMMERS – Geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 remmen, verlagen over het algemeen de klaring door de lever en verhogen de plasmaconcentratie van geneesmiddelen die een CYP3A4-substraat zijn, zoals methylprednisolon. Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer moet de dosering van methylprednisolon wellicht worden getitreerd om steroidtoxiciteit te voorkomen (**Tabel 1**).

CYP3A4-INDUCTOREN – Geneesmiddelen die CYP3A4 activiteit induceren, verhogen doorgaans de klaring door de lever hetgeen resulteert in een verlaagde plasmaconcentratie van middelen die substraten voor CYP3A4 zijn. Bij gelijktijdige toediening kan verhoging van de dosering methylprednisolon nodig zijn om het gewenste resultaat te bereiken (**Tabel 1**).

CYP3A4-SUBSTRATEN – Bij aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan de leverklaring van methylprednisolon worden beïnvloed, met de nodige overeenkomstige dosisaanpassing als gevolg. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel eerder op bij gelijktijdige toediening (**Tabel 1**).

NIET DOOR CYP3A4 GEMEDIEERDE EFFECTEN – Andere interacties en effecten die optreden bij methylprednisolon worden in Tabel 1 hieronder beschreven.

Tabel 1. Belangrijke interacties/effecten van geneesmiddelen of stoffen bij methylprednisolon

Klasse of type - GENEESMIDDEL of STOF	Interactie of bijwerking
Antibacterieel - ISONIAZIDE	CYP3A4-REMMER. Daarnaast kan methylprednisolon leiden tot stijging van de acetylatiesnelheid en klaring van isoniazide.
Antibioticum, antituberculose middel - RIFAMPICINE	CYP3A4-INDUCTOR
Orale anticoagulantia (Vitamine K-antagonisten en niet-vitamine K- antagonist)	Het effect van gelijktijdig gebruik van methylprednisolon met orale anticoagulantia kan variëren. Er zijn meldingen van versterkte en verminderde effecten van deze anticoagulantia bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden. Daarom dienen coagulatie-indices te worden gecontroleerd om de gewenste antistollingseffecten te behouden.

Klasse of type - GENEESMIDDEL of STOF	Interactie of bijwerking
Anticonvulsivum - CARBAMAZEPINE	CYP3A4-INDUCTOR (en -SUBSTRAAT)
Anticonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOÏNE	CYP3A4-INDUCTOR
Anticholinergica - NEUROMUSCULAIRE ANTAGONISTEN	Corticosteroïden kunnen het effect van anticholinergica beïnvloeden. 1) Een acute myopathie is gemeld bij gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroïden en anticholinergica zoals neuromusculaire antagonisten. (zie rubriek 4.4 voor informatie over effecten op het skeletspierstelsel). 2) Antagonisme van de neuromusculair blokkerende effecten van pancuronium en vecuronium is gemeld bij patiënten die corticosteroïden innamen. Deze interactie kan zich voordoen bij alle competitieve neuromusculaire blokkers.
Anticholinesterasen	Steroïden kunnen de effecten van anticholinesterasen bij myasthenia gravis verminderen.
Antidiabetica	Aangezien corticosteroïden bloedglucoseconcentraties kunnen verhogen, kan aanpassing van de dosering van antidiabetica nodig zijn.
Anti-emetica - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT)
Antimycotica - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT)
Antivirale geneesmiddelen - HIV-PROTEASE- REMMERS	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT) 1. Proteaseremmers, zoals indinavir en ritonavir, kunnen de plasmaconcentraties van corticosteroïden verhogen. 2. Corticosteroïden kunnen het metabolisme van HIV-proteaseremmers induceren met gereduceerde plasmaconcentraties tot gevolg.
Farmacokinetische versterker - COBICISTAT	CYP3A4-REMMERS
Aromataseremmer - AMINOGLUTETHIMIDE	Aminoglutethimide geïnduceerde bijniersuppressie kan de endocriene veranderingen, die door langdurige glucocorticoïdtherapie worden veroorzaakt, verergeren.
Calciumantagonist - DILTIAZEM	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT)
Anticonceptiva (oraal) -ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT)
GRAPEFRUITSAP	CYP3A4-REMMER

Klasse of type - GENEESMIDDEL of STOF	Interactie of bijwerking
Immunosuppressivum - CICLOSPORINE	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT) 1) Wederzijdse remming van omzetting bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en methylprednisolon, waardoor de plasmaconcentratie van één dan wel beide geneesmiddelen kan toenemen. Het is daarom mogelijk dat het risico op bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van het ene of het andere geneesmiddel, groter is bij gelijktijdig gebruik. 2) Er is melding gemaakt van convulsies bij gelijktijdig gebruik van methylprednisolon en ciclosporine.
Immunosuppressivum - CICLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRAAT
Macrolide antibioticum - CLARITROMYCINE - ERYTROMYCINE	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT)
Macrolide antibioticum - TROLEANDOMYCINE	CYP3A4-REMMER
NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) - Hoge dosis ASPIRINE (acetylsalicylzuur)	1) Als corticosteroïden met NSAID's worden gegeven, kan er een verhoogde incidentie optreden van gastro-intestinale bloeding en ulceratie. 2) Methylprednisolon kan de klaring van hoge doses van aspirine verhogen, hetgeen kan leiden tot verlaagde salicylaat-plasmaspiegels. Staken van behandeling met methylprednisolon kan leiden tot verhoogde salicylaat-plasmaspiegels en een verhoogd risico op salicylaattoxiciteit.
Kaliumverlagende middelen	Wanneer corticosteroïden gelijktijdig worden toegediend met kaliumverlagende middelen (d.w.z. diuretica), dienen patiënten nauwlettend te worden geobserveerd op het ontstaan van hypokaliëmie. Er is ook een verhoogd risico op hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en amfotericine B, xanthinen of beta2-antagonisten.

Lidocaïne

Geneesmiddelen die het metabolisme van lidocaïne remmen (bijv. cimetidine), kunnen potentieel toxische plasmaconcentraties veroorzaken wanneer lidocaïne herhaaldelijk gedurende langere tijd in hoge doses worden toegediend. Dergelijke interacties hebben geen klinische relevantie tijdens kortetermijnbehandeling met lidocaïne in aanbevolen doses. Lidocaïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die andere lokale anesthetica of antiaritmica klasse Ib krijgen, omdat de toxische effecten additief zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Methylprednisolon

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van methylprednisolon in zwangere vrouwen. Ervaring tot nu toe laat geen duidelijk verhoogde incidentie zien van aangeboren afwijkingen na gebruik van corticosteroiden bij zwangere vrouwen.

Methylprednisolon passeert de placenta.

Bij hogere doseringen kan remming van de bijnierschorsfunctie in de ongeborene/neonaat niet worden uitgesloten. Daarom dienen deze kinderen na de geboorte zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Verder zijn bij kinderen, waarvan de moeder tijdens de zwangerschap is blootgesteld aan corticosteroiden, lage geboortegewichten waargenomen.

Gegevens uit dierstudies hebben reproductie toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Lidocaïne

Gegevens over systemisch gebruik van lidocaïne tijdens een groot aantal zwangerschappen bij de mens geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten.

Lidocaïne passeert de placenta.

Experimenteel onderzoek in dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Depo-Medrol+ lidocaïne kan tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt voor de geregistreerde indicatie indien de voordelen van de behandeling duidelijk opwegen tegen de mogelijke nadelige effecten van de behandeling of het achterwege laten van behandeling c.q. kiezen van een andere behandeling.

Borstvoeding

Methylprednisolon en lidocaïne worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Tijdens behandeling met Depo-Medrol + Lidocaïne voor de geregistreerde indicatie kan borstvoeding worden gegeven.

Vruchtbaarheid

Er is geen bewijs dat corticosteroiden of lidocaïne de vruchtbaarheid nadelig beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De invloed van corticosteroiden op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen is niet systematisch onderzocht.

Bijwerkingen, zoals duizeligheid, vertigo, visusstoornissen en vermoeidheid zijn mogelijk na behandeling met corticosteroiden en tijdelijke mobiliteits- en bewegingscoördinatioestoornissen kunnen optreden als gevolg van de lokale verdovende werking van lidocaïne. Indien anesthetica poliklinisch wordt gegeven aan patiënten die betrokken zijn bij het besturen van voertuigen of machines, dienen patiënten het advies te krijgen deze activiteiten te vermijden totdat de normale functie volledig is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

Bij gebruik van Depo-Medrol + Lidocaïne kunnen bijwerkingen optreden op de plaats van toediening of systemisch. Bij herhaalde lokale injectie is atrofie van het onderliggend subcutaan vetweefsel waargenomen. Systemische bijwerkingen zijn mogelijk, maar treden zelden op bij kortdurend gebruik (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen werden gemeld met methylprednisolonacetaat bij de gecontra-indiceerde intrathecale/epidurale toedieningswijzen: arachnoïditis, functionele gastro-intestinale aandoening/blaaedisfunctie, hoofdpijn, meningitis, paraparese/paraplegie, convulsies, zintuigelijke stoornis. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend.

Net als bij andere lokale anesthetica zijn bijwerkingen van lidocaïne zeldzaam en zijn meestal het resultaat van verhoogde plasmaconcentraties door accidentele intravasculaire injectie, overmatige dosering of snelle absorptie vanuit sterk gevasculariseerde gebieden, of kunnen ze het gevolg zijn van overgevoeligheid, idiosyncrasie of verminderde tolerantie van de patiënt. Systemische toxiciteit heeft voornamelijk betrekking op het centrale zenuwstelsel en/of het cardiovasculaire systeem.

Tabel 2. Bijwerkingen

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Opportunistische infecties*, infecties*,
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukocytose*
Immuunsysteemaandoeningen	Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie*
Endocriene aandoeningen	Cushingoïde verschijnselen*, hypothalamus-hypofyse-bijnieras onderdrukking*, steroïd-onttrekkingssyndroom*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Metabole acidose*, natrium- en vochtretentie*, hypokalemische alkalose*, dyslipidemie*, glucosetolerantie verlaagd*, insulinebehoefte verhoogd*, lipomatose*, verhoogde eetlust (hetgeen kan leiden tot gewichtstoename)*
Psychische stoornissen	Affectieve stoornissen (zoals depressieve stemming*, euforische stemming, affectielabiliteit*, drugsafhankelijkheid*, zelfmoordgedachte*), psychotische stoornissen* (zoals manie*, wanen*, hallucinaties* en schizofrenie*), psychische stoornis*, persoonlijkheidsverandering*, verwarde toestand, angst, stemmingswisselingen*, abnormaal gedrag*, insomnia*, prikkelbaarheid*, zenuwachtigheid**
Zenuwstelselaandoeningen	Epidurale lipomatose*, verhoogde intracraniale druk (met papiloedeem [benigne intracraniale hypertensie])* , bewustzijnsverlies**, convulsies, amnesie*, cognitieve stoornis*, tremor**, somnolentie**, hypo-esthesie**, duizeligheid, hoofdpijn*
Oogaandoeningen	Chorioretinopathie*, cataract*, glaucoom*, exoftalmie*, diplopie**, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo*, tinnitus**
Hartaandoeningen	Hartstilstand**, hartritmestoornissen**, hartfalen (bij daarvoor vatbare patiënten)*, bradycardie**
Bloedvataandoeningen	Circulatoire collaps**, trombose*, hypertensie*, hypotensie, blozen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademstilstand**, onderdrukte ademhaling**, longembolie*, hik*, bronchospasme**, dyspneu**
Maagdarmsstelselaandoeningen	Peptisch ulcus (met mogelijke perforatie en bloeding van het peptisch ulcus)*, darmperforatie*, maagbloeding*, pancreatitis*, peritonitis ^{#,*} , ulceratieve oesofagitis*, oesofagitis*, abdominale distentie*, abdominale pijn*, diarree*, dyspepsie*, misselijkheid, braken**
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis†, toename van leverenzymen (bijvoorbeeld alanine-aminotransferase en aspartaataminotransferase)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem, gezichtsoedeem**, hirsutisme*, petechiae*, ecchymose*, huidatrofie*, erytheem*, hyperhidrose*, huidstriae*, huiduitslag, pruritus*, urticaria, acne*, hypo- en hyperpigmentatie van de huid*, huidlaesie**
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierzwakte*, myalgie*, myopathie*, spieratrofie*, osteoporose*, osteonecrose*, pathologische fractuur*, neuropathische arthropathie*, artralgie*, groeivertraging*, spiertrekkingen**, ruggenmergcompressiebreuk*, peesbreuk*, pijnaanvallen na injectie (na intra-articulaire, peri-articulaire en peesschede-injecties) ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onregelmatige menstruatie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Steriel abces*, afgenomen genezing*, oedeem**, perifeer oedeem*, vermoeidheid*, malaise*, reactie op de injectieplaats*, het koud hebben**, het heet hebben**
Onderzoeken	Intraoculaire druk verhoogd*, koolhydraattolerantie afgenomen*, bloed kalium verlaagd*, urine calcium verhoogd*, alanine-aminotransferase verhoogd*, aspartaataminotransferase verhoogd*, bloed alkaline fosfatase verhoogd*, bloed ureum verhoogd*, onderdrukking van reacties op huidtests*

[#] Peritonitis kan een primair verschijnsel of symptoom van een maagdarmaandoening zijn zoals perforatie, obstructie of pancreatitis (zie rubriek 4.4)

[†] Hepatitis werd gemeld bij IV toediening (zie rubriek 4.4)

* Alleen gemeld met methylprednisolonacetaat

** Alleen gemeld met lidocaïne

^a Geen MedDRA-voorkeursterm

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een onbedoelde intravasculaire injectie van lokale anesthetica kan onmiddellijk systemische toxiciteit veroorzaken (binnen enkele seconden tot een paar minuten). De tekenen van systemische toxiciteit als gevolg van overdosering treden later op (15-60 minuten na injectie) als gevolg van een langzamere toename van de bloedconcentraties van het lokale anestheticum (zie rubriek 4.4). Bij tekenen van systemische toxiciteit moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet.

Methylprednisolon

Meldingen van acute toxiciteit en/of overlijden na een overdosis van corticosteroiden zijn zeldzaam. Als er sprake is van een overdosis, is er geen specifiek antidotum beschikbaar; er wordt een ondersteunende en symptoombestrijdende behandeling gegeven.

Lidocaïne

Symptomen van acute systemische toxiciteit

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel heeft symptomen van toenemende ernst. Patiënten kunnen in eerste instantie paresthesie rond de mond, gevoelloze tong, een licht gevoel in het hoofd, hyperacusis en tinnitus hebben. Visusstoornissen en spiertremoren of spiertrekkingen zijn ernstiger en gaan vooraf aan het begin van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen mogen niet worden verward met neurotisch gedrag. Bewusteloosheid en grote stuiptrekkingen kunnen volgen en enkele seconden tot enkele minuten duren. Hypoxie en hypercapnie treden snel op na de stuiptrekkingen door verhoogde spieractiviteit, samen met de interferentie met normale ademhaling en verlies van de luchtweg. In ernstige gevallen kan apneu optreden. Acidose verhoogt de toxische effecten van lokale anesthetica.

In ernstige gevallen kunnen effecten op het cardiovasculaire systeem worden waargenomen. Hypotensie, bradycardie, aritmie en hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties, met mogelijk fatale afloop.

Herstel vindt plaats als gevolg van de herdistributie van het lokale anestheticum uit het centrale zenuwstelsel en metabolisme en kan snel zijn, tenzij grote hoeveelheden van het geneesmiddel zijn geïnjecteerd.

Behandeling van acute toxiciteit

Als er verschijnselen van acute systemische toxiciteit optreden, dient de injectie van het anestheticum onmiddellijk te worden gestopt.

Behandeling is vereist als er convulsies en CZS-depressie optreden. De doelstellingen van de behandeling zijn het in stand houden van de zuurstofvoorziening, het stoppen van de convulsies en het ondersteunen van de bloedsomloop. Er dient een vrije luchtweg verkregen te worden en zuurstof dient toegediend te worden, samen met ondersteuning van de ademhaling (masker en zak) indien nodig. De bloedsomloop dient te worden behouden met infusies van plasma of intraveneuze vloeistoffen. Wanneer verdere ondersteunende behandeling van de circulatoire depressie vereist is, kan het gebruik van een vasopressor overwogen worden, hoewel dit een risico van prikkeling van het CZS met zich meebrengt. Convulsies kunnen onder controle worden gehouden door intraveneuze toediening van diazepam of thiopentalnatrium, waarbij rekening moet worden gehouden met het feit dat anti-epileptica ook de ademhaling en de bloedsomloop kunnen onderdrukken. Langdurige convulsies kunnen de beademing en zuurstofvoorziening van de patiënt in gevaar brengen en vroege endotracheale intubatie dient te worden overwogen. Indien een hartstilstand optreedt, dienen standaardprocedures voor cardiopulmonale reanimatie te worden ingesteld. Constante optimale zuurstofvoorziening, beademing en bloedsomloondersteuning alsook behandeling van acidose, zijn van vitaal belang.

Dialyse is van verwaarloosbare waarde bij de behandeling van acute overdosering met lidocaïne.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroiden voor systemisch gebruik, ATC-code: H02BX01

Werkingsmechanisme

Methylprednisolon:

Methylprednisolonacetaat is een krachtige anti-inflammatoire steroïde. Het heeft een grotere anti-inflammatoire potentie dan prednisolon alsmede minder neiging dan prednisolon tot het veroorzaken van natrium- en waterretentie.

Bij microscopisch onderzoek kan worden vastgesteld dat deze verbindingen niet alleen de initiële fasen van het inflammatoire proces (oedeem, fibrine-afzetting, dilatatie van de haarvaten, migratie van de fagocyten naar de plaats van ontsteking en fagocytair activiteit), maar tevens de daaropvolgende manifestaties (proliferatie van de haarvaten en de fibroblasten, collageen-afzetting, en nog later littekenvorming) onderdrukken.

Lidocaïne:

Lidocaïne is een lokaal anestheticum, zowel bij contactanesthesie als bij anesthesie door injectie. Lidocaïne remt zowel de voortbrenging als geleiding van de zenuwimpulsen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is geen farmacokinetisch onderzoek gedaan naar het gecombineerde product van methylprednisolon en lidocaïne. Er zijn echter gegevens beschikbaar uit farmacokinetisch onderzoek naar de afzonderlijke productonderdelen methylprednisolon en lidocaïne.

Absorptie

Methylprednisolon:

In een in-house onderzoek met acht vrijwilligers werd de farmacokinetiek van één intramusculaire injectie met 40 mg methylprednisolon vastgesteld. Het gemiddelde individuele piekplasmaconcentratie was $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, het gemiddelde van de individuele piekuren (t_{max}) was $7,25 \pm 1,04$ uur en de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) was $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml x uur (Dag 1-21).

Lidocaïne:

De farmacokinetiek van lidocaïne na synoviale absorptie volgend op intra-articulaire bolusinjectie bij patiënten met artroscopie van het kniegewricht is onderzocht en er zijn verschillende maximumconcentratie-waarden (C_{max}) gemeld. De C_{max} -waarden zijn $2,18$ µg/ml bij 1 uur (serum) en $0,63$ µg/ml bij 0,5 uur (plasma) volgend op toediening van lidocaïnedoses van respectievelijk 7 mg/kg en 400 mg. Overige gerapporteerde C_{max} -waarden voor serum zijn $0,69$ µg/ml bij 5 minuten en $0,278$ µg/ml bij 2 uur volgend op toediening van lidocaïnedoses van respectievelijk 25 ml van 1% en 20 ml van 1,5%.

Farmacokinetische gegevens over de lokale effecten van lidocaïne na intrabursale en intracysteuze toediening zijn niet beschikbaar.

Distributie

Methylprednisolon:

Methylprednisolon wordt goed gedistribueerd in de weefsels, passeert de bloed-hersenbarrière en komt in de moedermelk terecht. De plasma-eiwitbinding van methylprednisolon bij de mens bedraagt ongeveer 77%. Het verdelingsvolume na i.v. toediening is ongeveer 1.4 l/kg.

Lidocaïne:

De plasma-eiwitbinding van lidocaïne is afhankelijk van de concentratie; hoe hoger de concentratie hoe minder de binding. Bij concentraties van 1 tot 5 µg/ml wordt 60%-80% van lidocaïne aan eiwit gebonden. De binding is tevens afhankelijk van de plasmaconcentratie van de $\alpha 1$ -acid glycoproteïne.

Lidocaïne heeft een verdelingsvolume van 91 l tijdens de steady-state.

Lidocaïne passeert de placenta en het evenwicht van niet-gebonden geneesmiddelconcentratie wordt snel bereikt. In de foetus is sprake van minder plasma-eiwitbinding dan in de moeder, hetgeen resulteert in lagere totale plasmaconcentraties in de foetus.

Biotransformatie

Methylprednisolon:

Bij mensen wordt methylprednisolon in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten; de belangrijkste zijn 20 α -hydroxymethylprednisolon en 20 β -hydroxymethylprednisolon. Metabolisme in de lever vindt primair plaats via CYP3A4.

Methylprednisolon kan, net als veel CYP3A4-substraten, ook een substraat zijn voor het ATP-binding cassette (ABC) transporteiwit P-glycoproteïne, waardoor het invloed heeft op weefseldistributie en interacties met andere geneesmiddelen die zijn gemoduleerd door P-gp.

Lidocaïne:

Lidocaïne wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten van lidocaïne zijn mono-ethylglycine-xylydide, glycine-xylydide, 2,6-dimethylaniline en 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline. De N-dealkylering tot mono-ethylglycine-xylydide van lidocaïne wordt gemedieerd door zowel CYP1A2 als CYP3A4. De metaboliet 2,6-dimethylaniline wordt geconverteerd naar 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline door CYP2A6 en CYP2E1.

Eliminatie

Methylprednisolon:

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van methylprednisolon ligt tussen de 1,8 en 5,2 uur en de totale klaring is ongeveer 5 tot 6 ml/min/kg.

Lidocaïne:

De klaring van lidocaïne in plasma na intraveneuze bolustoediening is 9 tot 10 ml/min/kg.

De eliminatiehalfwaardetijd van lidocaïne na intraveneuze bolustoediening is gewoonlijk 1,5 tot 2 uur.

De farmacologische werking van mono-ethylglycine-xylydide en glycine-xylydide is gelijk aan die van lidocaïne, maar is minder sterk werkzaam. Mono-ethylglycine-xylydide heeft een halfwaardetijd van ongeveer 2,3 uur en glycine-xylydide heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 uur die kan oplopen na langdurige toediening.

Slechts 3% lidocaïne wordt ongewijzigd uitgescheiden door de nieren. Ongeveer 73% lidocaïne wordt via de urine uitgescheiden als de metaboliet 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline.

Farmacokinetische relaties

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

Methylprednisolon:

Er is geen farmacokinetisch onderzoek gedaan naar methylprednisolon in speciale patiëntengroepen.

Lidocaïne:

Leverinsufficiëntie

Na intraveneuze toediening wordt de halfwaardetijd van lidocaïne ongeveer 3-voudig verhoogd bij patiënten met leverfalen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het lokale effect van lidocaïne na intra-articulaire, intrabursale en intracysteuze toediening bij leverfalen.

Nierinsufficiëntie

Mild tot matig nierfalen (Clcr 30-60 ml/min) heeft geen effect op de farmacokinetiek van lidocaïne maar kan accumulatie van de metaboliet glycine-xylydide na intraveneuze toediening verhogen. De lidocaïneklaring vermindert echter met ongeveer de helft en de halfwaardetijd wordt ongeveer verdubbeld met daarbij een verhoogde accumulatie van de metaboliet glycine-xylydide bij patiënten met ernstig nierfalen (Clcr <30 ml/min).

De farmacokinetiek van lidocaïne en haar belangrijkste metaboliet mono-ethylglycine-xylydide wordt niet drastisch gewijzigd bij hemodialysepatiënten die een intraveneuze dosis lidocaïne ontvangen.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over de lokale effecten van lidocaïne na intra-articulaire, intrabursale en intracysteuze toediening bij nierfalen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Methylprednisolon

In de conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde doses zijn geen andere risico's geïdentificeerd dan die zijn te verwachten bij aanhoudende blootstelling aan exogene bijnierschorssteroiden.

Er zijn geen aanwijzingen dat corticosteroiden mutageen zijn. Er zijn geen lange termijn studies uitgevoerd bij dieren om het carcinogeen potentieel te beoordelen.

Reproductie toxiciteit

Het is aangetoond dat corticosteroiden in verschillende diersoorten teratogeen zijn wanneer toegediend in doses die vergelijkbaar zijn met de humane dosis. In reproductieonderzoeken bij dieren werd aangetoond dat glucocorticoïden, zoals methylprednisolon, misvormingen (gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) en intra-uteriene groeivertraging induceren.

Bij dieren zijn geen studies uitgevoerd om specifiek het potentieel van aantasting van de vruchtbaarheid te evalueren.

Lidocaïne

Genotoxiciteitstests met lidocaïne hebben geen bewijs opgeleverd voor mutageen potentieel. Een metaboliet van lidocaïne, 2,6-xylydine, vertoonde *in vitro* en *in vivo* een zwak genotoxisch potentieel.

Er zijn geen lange termijn studies uitgevoerd bij dieren om het carcinogeen potentieel van lidocaïne te beoordelen. Een lange termijn carcinogeniteitsstudie bij ratten met transplacentale blootstelling en postnatale behandeling van 2 jaar met zeer hoge doses van 2,6-xylydine (2,6-dimethylaniline) liet zien dat maligne en benigne tumoren kunnen ontstaan met name in de neusholte (ethmoturbinalia). Hierbij wordt opgemerkt dat dit testmodel zeer gevoelig is. De relevantie voor de mens is onbekend in relatie tot kortdurend/onderbroken gebruik van lidocaïne als lokaal anestheticum.

Beperkte studies met de combinatie van beide stoffen lieten geen additionele toxiciteit zien. Verder voegt preklinisch onderzoek niets toe aan hetgeen reeds is vermeld in de overige rubrieken van de SPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 3350
Benzylalcohol
Myristyl-gamma-picolinium chloride
Natriumchloride
Water voor injectie
Natriumhydroxide en zoutzuur voor pH instelling

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Depo-Medrol + Lidocaïne mag niet verdund, noch gemengd worden met andere oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

Het geopende product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 4 weken bij 25°C. Andere bewaartermijnen en condities zijn ter verantwoording van de toediener.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacons met rubber stop met 1 ml of 5 ml suspensie.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Goed schudden vóór gebruik.

Strikte asepsis dient te worden toegepast bij toediening van Depo-Medrol + Lidocaïne

Parenteraal toe te dienen geneesmiddelen dienen voorafgaand aan de toediening visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring, indien de oplossing en de verpakking dergelijke controle mogelijk maken.

Bij gebruik van meerdere doses Depo-Medrol + Lidocaïne uit een enkele injectieflacon is extra voorzichtigheid geboden teneinde verontreiniging te voorkomen. Hoewel de injectieflacon aanvankelijk steriel is, kan gebruik van meerdere doses uit een enkele injectieflacon resulteren in verontreiniging, tenzij een strikte aseptische techniek wordt toegepast. Bij dergelijk gebruik is daarom extra voorzichtigheid geboden, bijvoorbeeld door gebruik te maken van steriele spuit en naalden voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 07066

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 1975

Datum van laatste verlenging: 25 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Samenvatting van de Productkenmerken

NLD 25F16

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 17 juli 2025.

NLD 25F16