

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DEPO-MEDROL + Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml, suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stoffen zijn methylprednisolonacetaat en lidocaïnehydrochloridemonohydraat.

DEPO-MEDROL + Lidocaïne bevat 40 mg methylprednisolonacetaat en 10 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat in 1 ml suspensie voor injectie.

Hulpstof met bekend effect:

DEPO-MEDROL + Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml bevat 8,7 mg benzylalcohol in elke 1 ml injectieflacon en 17,4 mg benzylalcohol in elke 2 ml injectieflacon, 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

Glucocorticoïden dienen als zuiver symptomatische behandeling beschouwd te worden.

VOOR INTRASNOVIALE, PERIARTICULAIRE OF INTRABURSALE TOEDIENING (zie rubriek 4.4).

DEPO-MEDROL + Lidocaïne is aangewezen als adjuvante behandeling voor kortstondig gebruik (om de patiënt over een acute episode of exacerbatie heen te helpen) bij:

- synovitis bij osteoarthritis
- reumatoïde arthritis
- acute en subacute bursitis
- acute arthritis bij jicht
- epicondylitis
- acute aspecifieke tenosynovitis
- posttraumatische osteoarthritis

Een infiltratie met DEPO-MEDROL + Lidocaïne kan ook nuttig zijn ter behandeling van cystische tumoren, aponeuroses of tendinitis (ganglia).

DEPO-MEDROL + Lidocaïne is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Een behandeling met DEPO-MEDROL + Lidocaïne maakt de conventionele behandeling geenszins overbodig. Het verbetert de symptomen, maar is niet curatief en heeft geen invloed op de oorzaak van de ontsteking.

1. REUMATOIDE ARTRITIS EN OSTEOARTRITIS

De dosis voor intra-articulaire toediening hangt af van de grootte van het gewricht en varieert naargelang van de ernst van de toestand van elke individuele patiënt. In chronische gevallen kunnen de injecties herhaald worden met een interval van één tot vijf weken of meer, afhankelijk van de verlichting na de eerste injectie. De volgende tabel geldt als leidraad:

| Grootte van het gewricht | Voorbeelden | Dosisbereik |
|--------------------------|---|--------------|
| Groot | Knieën Enkels Schouders | 20 tot 80 mg |
| Medium | Ellebogen Polsen | 10 tot 40 mg |
| Klein | Metacarpofalangeaal Intrafalangeaal Sternoclaviculair Acromioclaviculair | 4 tot 10 mg |

Grondige kennis van de anatomie van het gewricht is wenselijk vooraleer tot intra-articulaire injectie over te gaan. Om volledige anti-inflammatoire werking te bekomen, is het belangrijk dat de injectie in de synoviale holte toegediend wordt. Men past dezelfde steriele techniek toe als voor een lumbale punctie. Een steriele naald van 20 tot 24 gauge (op een lege injectiespuit) wordt snel in de synoviale holte ingebracht. Door enkele druppels van de gewrichtsvloeistof te aspireren, is men zeker dat de naald in de gewrichtsholte zit. De geschikte plaats voor de injectie is deze waar de synoviale holte het meest aan de oppervlakte komt en waar de minste vaten en zenuwen liggen. Wanneer de naald op haar plaats zit, dient de aspiratiespuit te worden verwijderd en te worden vervangen door een tweede spuit met de gewenste hoeveelheid DEPO-MEDROL + Lidocaïne. Er wordt een beetje synoviaal vocht opgetrokken om zich ervan te vergewissen dat de naald nog steeds op haar plaats in de synoviale holte zit. Na injectie wordt het gewricht enkele keren zacht bewogen om de vermenging van synoviaal vocht en suspensie te bevorderen. De injectieplaats wordt daarna met een steriel verband bedekt.

De volgende gewrichten komen in aanmerking voor intra-articulaire injectie: knie-, enkel-, pols-, elleboog-, schouder-, vinger- en heupgewrichten. Daar het soms moeilijk is het heupgewricht binnen te dringen, moeten voorzorgen genomen worden om grote bloedvaten te vermijden. De gewrichten die niet in aanmerking komen voor intra-articulaire injecties zijn gewrichten die anatomisch niet bereikbaar zijn zoals de spinale gewrichten en gewrichten zoals het sacro-iliacale gewricht die geen synoviale holte bezitten. Mislukte behandelingen zijn meestal toe te schrijven aan een infiltratie buiten de synoviale holte. Injectie in het omringend weefsel is van weinig of geen nut. Als de behandeling geen resultaat geeft wanneer de injectie in de synoviale holte werd gegeven (bewezen door aspiratie van gewrichtsvloeistof), is het vaak nutteloos de injecties te herhalen. Lokale therapie beïnvloedt het onderliggend ziekteproces niet en moet zo mogelijk aangevuld worden met fysiotherapie en orthopedische correctie.

2. BURSITIS

De injectieplaats moet zorgvuldig worden gereinigd en geïnfiltrerd met een oplossing van 1% procaïnehydrochloride. Met een lege spuit (naald kaliber 20 tot 24 gauge) wordt het vocht uit de bursa geaspireerd. Terwijl de naald ter plaatse blijft, wordt de aspiratiespuit vervangen door een spuitje dat de gewenste dosis bevat. Na injectie wordt de naald verwijderd en wordt een verbandje aangelegd.

3. VARIA: GANGLIA, TENDINITIS, EPICONDYLITIS

Bij aandoeningen zoals tendinitis of tenosynovitis moet erop gelet worden de suspensie in de peesschede en niet in de pees zelf in te spuiten. In gestrekte toestand is de pees goed palpeerbaar. Bij het behandelen van aandoeningen zoals epicondylitis moet de pijnlijkste plek zorgvuldig bepaald worden, waarna de suspensie daar geïnfilteerd wordt. In de ganglia van de peesscheden moet de suspensie rechtstreeks in de cyste ingespoten worden.

Naargelang van de ernst van de aandoening kan de dosis variëren van 4 tot 30 mg. Bij recurrerende of chronische gevallen kunnen herhaalde inspuitingen noodzakelijk blijken. Bij elke injectie moeten de gebruikelijke steriele voorzorgsmaatregelen worden gerespecteerd (aanbrengen van een geschikt antisepticum op de huid).

Pediatrische patiënten

DEPO-MEDROL + Lidocaïne is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

DEPO-MEDROL + Lidocaïne is gecontra-indiceerd voor gebruik bij premature of voldragen pasgeboren baby's (in de leeftijd van 0 tot 4 weken) (zie rubriek 4.3).

DEPO-MEDROL + Lidocaïne mag alleen worden gebruikt als dit noodzakelijk is en er geen andere oplossing mogelijk is (zie rubriek 4.4).

Wijzen van toediening

- Intrasyoviaal, periarticulair en intrabursaal
- Intra- en sublesionaal

DEPO-MEDROL + Lidocaïne mag niet toegediend worden via andere toedieningswegen dan deze vermeld onder '4.1 Therapeutische indicaties' (zie ook in de rubriek 4.4 de paragraaf over bijwerkingen gemeld bij gecontra-indiceerde toedieningswegen).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor methylprednisolonacetaat, lidocaïnehydrochloridemonohydraat, lokale anesthetica van het amide type of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Intrathecale toediening
- Intraveneuze toediening
- Epidurale toediening
- Intranasale en oftalmische toediening en diverse injectieplaatsen (schedelhuid, orofarynx, ganglion sphenopalatinus)
- Systemische schimmelinfecties
- Toediening aan premature of voldragen pasgeboren baby's (zie rubrieken 4.2 en 4.4 – pediatrische patiënten)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product bevat benzylalcohol dat mogelijk toxisch is wanneer het lokaal wordt toegediend op neurale weefsel (zie 'Pediatriche patiënten' hieronder).

Hoewel kristallen van adrenale steroïden in de huid inflammatoire reacties onderdrukken, kan hun aanwezigheid desintegratie van cellulaire elementen en fysisch-chemische veranderingen in de basissubstantie van het bindweefsel veroorzaken. De zelden daaruit voortkomende dermale en/of subdermale veranderingen kunnen op de plaats van de injectie inzinkingen in de huid veroorzaken. De ernst van deze reactie hangt af van de hoeveelheid ingespoten adrenale steroïden. De regeneratie is meestal volledig na enkele maanden of nadat alle kristallen van het adrenale steroïd geabsorbeerd zijn.

Om dermale of subdermale atrofie zoveel mogelijk te beperken, moet erop gelet worden de aanbevolen dosissen niet te overschrijden. Indien mogelijk moeten meerdere kleine injecties op de plaats van het letsel uitgevoerd worden. De intra-articulaire en intramusculaire injectietechniek dient ook voorzorgen te omvatten tegen injectie of doorsijpelen in de dermis. Methylprednisolonacetaat met lidocaïne mag niet worden toegediend via andere toedieningswegen dan die welke worden vermeld in rubriek 4.1. Het is van essentieel belang dat tijdens de toediening van methylprednisolonacetaat met lidocaïne de gepaste techniek wordt toegepast en dat alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen worden getroffen om een correcte diffusie van het geneesmiddel te garanderen.

Er werden ernstige bijwerkingen gemeld in combinatie met de volgende gecontra-indiceerde toedieningswegen: intrathecaal/epiduraal (zie rubriek 4.8). De nodige voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden om intravasculaire injectie te vermijden.

Het gebruik van één flacon DEPO-MEDROL + Lidocaïne om meerdere dosissen toe te dienen vereist bijzondere voorzorgen om besmetting te voorkomen (zie rubriek 6.6).

Er bestaan bepaalde aanwijzingen dat benzalkoniumchloride geen adequaat antisepticum is voor het steriliseren van multidose injectieflacons. Een polyvidon-joodoplossing of een gelijkaardig product wordt aanbevolen voor het reinigen van de dop van de injectieflacon alvorens de inhoud op te zuigen (zie rubriek 6.6).

Intra-articulair gebruik

Bij intra-articulaire en/of andere lokale toedieningen is een strikt steriele techniek noodzakelijk om iatrogene infecties te vermijden.

Na intra-articulaire toediening van corticosteroïden dient overdadig gebruik van de gewrichten, waarbij symptomatisch voordeel werd verkregen, te worden vermeden. Verwaarlozen van deze voorzorg kan de gunstige invloed van de steroïden niet enkel te niet doen, maar zelfs de beschadiging van het gewricht verergeren. Injecties in onstabiele gewrichten zijn niet aangewezen. Herhaalde intra-articulaire injecties kunnen in sommige gevallen instabiliteit van de gewrichten tot gevolg hebben. Eventuele verslechtering kan radiografisch worden vastgesteld.

De bijsluiter van het anestheticum dient zorgvuldig te worden gelezen en alle nodige voorzorgen dienen genomen te worden wanneer vóór injectie van DEPO-MEDROL + Lidocaïne een lokaal anestheticum gebruikt wordt.

De volgende bijkomende voorzorgen dienen getroffen te worden bij parenterale toediening van corticosteroïden.

Intrasynoviale injectie van corticosteroïden kan zowel systemische als lokale effecten hebben. Intramusculaire toediening van methylprednisolonacetaat met lidocaïne geeft geen bijkomend voordeel. Wanneer een parenterale corticosteroïdtherapie voor aanhoudende systemische werking gewenst is, dient enkel methylprednisolonacetaat toegediend te worden.

Om elke mogelijkheid van een infectie uit te sluiten, moet de gewichtsvloeistof aan een adequaat onderzoek worden onderworpen. Een duidelijke vermeerdering van de pijn, gepaard met plaatselijke zwelling, verdere beperking van de gewrichtsmobiliteit, koorts en malaise zijn mogelijke symptomen van septische artritis. Wanneer deze verwikkeling voorkomt en de diagnose van sepsis bevestigd wordt, moet de lokale behandeling met injecties met glucocorticosteroïden worden stopgezet en moet een adequate antimicrobiële behandeling ingesteld worden.

In geval van vooraf aanwezige gewrichtsinfecties dienen lokale steroïdinjecties vermeden te worden.

Om infectie of contaminatie te voorkomen, is een steriele techniek noodzakelijk.

Immunosuppressieve effecten/toegenomen vatbaarheid voor infecties

Corticosteroiden kunnen de vatbaarheid voor infecties verhogen of bepaalde infectiesymptomen maskeren en tijdens hun gebruik kunnen nieuwe infecties ontstaan. Onder invloed van corticosteroiden kan de weerstand verminderen en kan de lokalisatie van de infectie moeilijk blijken. Infecties die worden veroorzaakt door eender welke ziekteverwekker, zoals bacteriën, virussen, schimmels, protozoa of wormen, overal in het lichaam, kunnen geassocieerd zijn met het gebruik van corticosteroiden, alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve stoffen die een effect hebben op de cellulaire immuniteit, de humorale immuniteit of de werking van de neutrofielen. Deze infecties kunnen matig, ernstig en in sommige gevallen fataal zijn. Naarmate de corticosteroiddosis hoger is, doen er zich meer infectiecomplicaties voor. Bij acute infectie niet intrasynoviaal, intrabursaal of intratendineus toedienen voor een lokaal effect.

Patiënten die worden behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen zijn vatbaarder voor infecties dan gezonde individuen. Bijvoorbeeld windpokken en mazelen kunnen een ernstiger of zelfs fataal verloop hebben bij kinderen en volwassenen die niet immuun zijn en corticosteroiden krijgen.

Toediening van levende of levende verzwakte vaccins is niet aanbevolen bij patiënten die immunosuppressieve dosissen corticosteroiden toegediend krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins en biogenetische vaccins mogen wel worden toegediend bij patiënten die immunosuppressieve dosissen corticosteroiden ontvangen; de reactie op deze vaccins kan echter verminderd zijn of zelfs niet werkzaam blijken. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen, mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden.

Het gebruik van DEPO-MEDROL + Lidocaïne bij actieve tuberculose moet beperkt worden tot de gevallen van fulminerende of gedissemineerde tuberculose, waarbij het corticosteroid wordt toegediend in combinatie met een adequaat tuberculostaticum. Patiënten met latente tuberculose of een positieve tuberculinereactie dienen van nabij te worden gevolgd, aangezien een corticotherapie kan leiden tot reactivatie van de ziekte. Tijdens langdurige corticosteroidtherapie dienen deze patiënten een chemoprophylactische behandeling te ontvangen.

Het optreden van Kaposi's sarcoom werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met corticosteroiden. Stopzetting van de behandeling met corticosteroiden kan tot klinische remissie leiden.

Over de rol van corticosteroiden in septische shock bestond in het verleden controversie. In vroege studies werden zowel gunstige als schadelijke effecten gemeld. Recenter werd gesuggereerd dat bijkomende corticosteroiden gunstig zouden zijn bij patiënten met bevestigde septische shock die bijnierinsufficiëntie vertonen. Het routinematig gebruik ervan bij septische shock is echter niet aanbevolen. Een systematisch onderzoek naar een korte kuur met hoge dosissen corticosteroiden ondersteunde het gebruik ervan niet. Maar meta-analysen en een review suggereren dat langere kuren (5-11 dagen) met lage dosissen corticosteroiden de mortaliteit zouden kunnen verlagen, vooral bij patiënten met vasopressorafhankelijke septische shock.

Effecten op het immuunsysteem

Allergische reacties zijn mogelijk.

Omdat zeldzame gevallen van huidreacties en anafylactische/anafylactoïde reacties zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met corticosteroiden, dienen de nodige voorzorgsmaatregelen genomen te worden vooraleer het middel toe te dienen, vooral wanneer de patiënt een voorgeschiedenis heeft van allergie voor geneesmiddelen.

Endocriene effecten

Bij patiënten die corticosteroiden nemen en die onder ongewone stress staan, kan een verhoogde dosis van snelwerkende corticosteroiden vóór, tijdens en na de stresserende situatie vereist zijn.

Farmacologische dosissen glucocorticoiden die langdurig worden toegediend, kunnen leiden tot onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB) (secundaire bijnierinsufficiëntie). De ernst en de duur van de

ontstane bijnierinsufficiëntie variëren van patiënt tot patiënt en zijn afhankelijk van de dosis, de frequentie, het tijdstip van toediening en de duur van de glucocorticoïdtherapie.

Een ‘steroïdontwenningssyndroom’, dat schijnbaar niet is gerelateerd aan bijnierinsufficiëntie, kan ook optreden na een plotse stopzetting van de glucocorticoïden. Dit syndroom omvat symptomen als anorexia, misselijkheid, braken, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, afschilfering, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie. Deze effecten zijn vermoedelijk te wijten aan de plotse verandering in de glucocorticoïdconcentratie, en niet zozeer aan lage corticosteroïdconcentraties.

Omdat glucocorticoïden het Cushing-syndroom kunnen veroorzaken of verergeren, moeten glucocorticoïden worden vermeden bij patiënten met het Cushing-syndroom.

Het effect van corticosteroïden wordt versterkt bij patiënten met hypothyroïdie.

Voeding en stofwisseling

Corticosteroïden, inclusief methylprednisolon, kunnen de bloedsuikerspiegel verhogen, reeds bestaande diabetes verergeren en patiënten onder langdurige corticosteroïdtherapie voorbeschikken voor diabetes mellitus. Latente diabetes kan ook optreden of de dosis insuline/orale antidiabetica moet mogelijk worden verhoogd.

Psychiatrische effecten

Bij gebruik van corticosteroïden kunnen psychische stoornissen optreden, gaande van euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressie tot psychotische verschijnselen. Daarnaast kunnen emotionele instabiliteit of psychotische neigingen worden verergerd door corticosteroïden.

Met systemische steroïden kunnen potentieel ernstige psychiatrische bijwerkingen optreden. De symptomen verschijnen doorgaans binnen enkele dagen of weken na het begin van de behandeling. De meeste reacties verdwijnen na een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling, hoewel in sommige gevallen een specifieke behandeling noodzakelijk kan zijn.

Er zijn psychologische effecten gemeld bij stopzetting van corticosteroïden; de frequentie daarvan is niet bekend. Patiënten/zorgverleners moeten worden aangemoedigd om een arts te raadplegen als zich bij de patiënt psychologische symptomen ontwikkelen, vooral als een depressieve stemming of zelfmoordgedachten worden vermoed. Patiënten/zorgverleners moeten alert zijn voor mogelijke psychiatrische stoornissen die kunnen voorkomen tijdens of onmiddellijk na een dosisverlaging/stopzetting van systemische steroïden.

Effecten op het zenuwstelsel

Corticosteroïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met toevallen.

Corticosteroïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie ook de verklaring over myopathie in onderstaande paragraaf ‘Effecten op het skeletspierstelsel’).

Er zijn meldingen geweest van epidurale lipomatose bij patiënten die corticosteroïden namen, meestal bij langdurig gebruik in hoge dosissen.

Effecten op de ogen

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan leiden tot cataracta posterior subcapsularis en nucleair cataract (vooral bij kinderen), exoftalmie of verhoogde intraoculaire druk, wat kan resulteren in glaucoom met mogelijke beschadiging van de gezichtszenen en kan het ontstaan bevorderen van secundaire ooginfecties door schimmels of virussen.

In verband met het risico van corneaperforatie dienen corticosteroïden in geval van herpes simplex ocularis en zona met oculaire verschijnselen voorzichtig te worden aangewend.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. 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 corticosteroiden.

Corticotherapie is geassocieerd met centrale sereuze chorioretinopathie, wat kan leiden tot retinaloslating.

Effecten op het hart

De bijwerkingen van glucocorticoiden op het cardiovasculaire stelsel, zoals dyslipidemie en hypertensie, kunnen behandelde patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren voorbeschikken voor bijkomende cardiovasculaire effecten indien hoge dosissen en langdurige kuren worden gebruikt. Corticosteroiden moeten bij deze patiënten dan ook oordeelkundig worden gebruikt en er dient aandacht te worden besteed aan risicowijzigingen en aan het instellen van bijkomende cardiale controle waar nodig.

Systemische corticosteroiden moeten voorzichtig worden gebruikt – en enkel wanneer strikt noodzakelijk, in geval van congestief hartfalen.

Effecten op de bloedvaten

Bij gebruik van corticosteroiden zijn gevallen van trombose, waaronder veneuze trombo-embolie, gemeld. Corticosteroiden moeten daarom voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die trombo-embolische aandoeningen hebben of een predispositie hiervoor hebben.

Corticosteroiden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met hypertensie.

Effecten op het maagdarmstelsel

Er bestaat geen universele overeenstemming over de vraag of corticosteroiden als dusdanig verantwoordelijk zijn voor ulcera peptica die optreden tijdens de behandeling. Glucocorticoidtherapie kan wel de symptomen van ulcus pepticum maskeren, waardoor perforatie of bloedingen kunnen optreden zonder significante pijn. In combinatie met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen is het risico op maag- en darmzweren verhoogd.

Bij specifieke colitis ulcerosa dienen corticosteroiden voorzichtig te worden aangewend in geval van dreigende perforatie, een abces of andere pyogene infectie. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij diverticulitis, recente intestinale anastomose, actieve of latente ulcus pepticum, waar steroiden worden gebruikt als hoofdbehandeling of als adjuvans.

Effecten op de gal en de lever

Hoge dosissen corticosteroiden kunnen acute pancreatitis veroorzaken.

Effecten op het skeletspierstelsel

Het optreden van acute myopathie werd gemeld bij het gebruik van hoge dosissen corticosteroiden. Deze gevallen deden zich het meest voor bij patiënten met stoornissen van de neuromusculaire overdracht (bv. myasthenia gravis) of bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met anticholinergica, zoals neuromusculair-remmende geneesmiddelen (bv. pancuronium). Deze acute myopathie is algemeen; zij kan de oog- en ademhalingspijpen aantasten en leiden tot quadriparesis. Er kan zich een toename van creatinekinase voordoen.

Het kan weken tot jaren duren alvorens een klinische verbetering of herstel na stopzetting van de corticosteroidbehandeling optreedt.

Osteoporose is een veel voorkomende maar zelden herkende bijwerking geassocieerd met langdurig gebruik van hoge dosissen glucocorticoiden.

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

Corticosteroiden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Onderzoeken

Gemiddelde en hoge dosissen hydrocortison of cortison kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en vochtretentie en een toegenomen kaliumexcretie veroorzaken. De kans dat deze effecten optreden, is kleiner met synthetische derivaten, behalve wanneer ze in hoge dosissen worden toegediend. Een zoutarm dieet en kaliumsupplement kunnen noodzakelijk zijn. Alle corticosteroiden verhogen de calciumexcretie.

Er moet rekening gehouden worden met de corticotherapie bij de interpretatie van een hele reeks biologische testen en parameters (o.a. huidtesten en schildklierhormoonspiegels).

Andere

Aangezien de verwickelingen die met glucocorticoïdtherapie gepaard gaan, afhankelijk zijn van de dosis en behandelduur, moeten voor ieder individueel geval de risico's worden afgewogen tegen de voordelen teneinde de dosis, de behandelduur en het behandelingsschema (dagelijkse of intermitterende toediening) te bepalen.

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).

Acetylsalicylzuur en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen moeten voorzichtig worden gebruikt in combinatie met corticosteroiden.

Het optreden van een feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, is gemeld na de toediening van systemische corticosteroiden. Corticosteroiden mogen alleen 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 geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Pediatrische patiënten

Depo-Medrol + Lidocaïne 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 ('gaspings'-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. Omwille van een verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen, mag benzylalcohol niet langer dan één week gebruikt worden bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door de arts of apotheker (zie rubrieken 4.2 – pediatrische patiënten en 4.3). 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).

De groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen die gedurende een lange periode corticosteroiden krijgen, dienen nauwlettend te worden gevolgd. Bij kinderen die gedurende een lange periode dagelijks glucocorticoïden

in gesplitste dosissen krijgen, kan een groeistilstand optreden. Het gebruik van een dergelijk behandelingschema moet derhalve worden beperkt tot zeer ernstige indicaties.

Met name zuigelingen en kinderen onder langdurige corticosteroïdtherapie lopen risico op een verhoogde intracraniale druk.

Hoge dosissen corticosteroïden kunnen pancreatitis veroorzaken bij kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylprednisolon is een cytochroom (CYP) P450-substraat en wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP3A4-enzym. CYP3A4 is het dominante enzym van de talrijkste CYP-subfamilie in de lever van volwassen mensen. Het katalyseert de 6 β -hydroxylering van steroïden, de essentiële eerste fase in de stofwisseling van zowel endogene als synthetische corticosteroïden. Ook veel andere moleculen zijn substraten van CYP3A4. Van sommige daarvan (net als van andere geneesmiddelen) is aangetoond dat ze het glucocorticoïdmetabolisme beïnvloeden door inductie (upregulatie) of inhibitie van het CYP3A4-enzym.

CYP3A4-INHIBITOREN, zoals ketoconazol, itraconazol, clarithromycine en pompelmoessap, verminderen doorgaans de klaring in de lever en verhogen de plasmaconcentratie van methylprednisolon. In aanwezigheid van een CYP3A4-inhibitor, moet de dosis methylprednisolon mogelijk worden verlaagd om toxiciteit van de steroïden te vermijden.

CYP3A4-INDUCTOREN, zoals rifampine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne verhogen doorgaans de klaring in de lever en verlagen de plasmaconcentratie van methylprednisolon. In aanwezigheid van een CYP3A4-inductor moet de dosis methylprednisolon mogelijk worden verhoogd om het gewenste resultaat te bekomen.

In aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan de klaring van methylprednisolon in de lever worden beïnvloed, waardoor een overeenkomstige dosisaanpassing nodig is. Het is mogelijk dat de kans op bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van elk geneesmiddel afzonderlijk groter is in geval van gelijktijdige toediening.

Methylprednisolon heeft ook interactie met sommige andere geneesmiddelen die niet door CYP3A4 worden gemetaboliseerd.

Tabel 1 geeft een lijst en beschrijving van de meest voorkomende en/of klinisch relevante geneesmiddeleninteracties en effecten die met methylprednisolon zijn waargenomen.

Tabel 1 Belangrijke interacties met andere geneesmiddelen of stoffen/effecten bij gebruik van methylprednisolon

| Geneesmiddelenklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF | Interactie/effect |
|--|---|
| Antibiotica, middelen tegen tuberculose - RIFAMPINE | CYP3A4-INDUCTOR |
| (Orale) anticoagulantia | Het effect van methylprednisolon op orale anticoagulantia is variabel. Er zijn meldingen van versterkte en ook verzwakte effecten van anticoagulantia wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met corticosteroïden. Daarom moeten de stollingswaarden worden gecontroleerd om de gewenste |

| Geneesmiddelenklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF | Interactie/effect |
|---|---|
| | antistollingseffecten te behouden. |
| Anticonvulsiva - CARBAMAZEPINE | CYP3A4-INDUCTOR (en -SUBSTRAAT) |
| Anticonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOÏNE | CYP3A4-INDUCTOREN |
| Anticholinergica - NEUROMUSCULAIRE VERLAMMENDE MIDDELEN | Corticosteroïden kunnen een invloed hebben op het effect van anticholinergica. 1) Acute myopathie is gemeld bij gelijktijdig gebruik van hoge dosissen corticosteroïden en anticholinergica, zoals neuromusculaire verlamrende middelen (zie rubriek 4.4 ‘Effecten op het skeletspierstelsel’, voor bijkomende informatie). 2) Antagonisme van de neuromusculaire blokkerende effecten van pancuronium en vecuronium is gemeld bij patiënten die corticosteroïden namen. Deze wisselwerking kan worden verwacht met alle competitieve neuromusculaire verlamrende middelen. |
| Antidiabetica -INSULINE -ORALE BLOEDSUIKER VERLAGENDE MIDDELEN | Glucocorticoïden kunnen de behoefte aan insuline of orale bloedsuikerverlagende middelen bij diabetici verhogen. |
| Anti-emetica - APREPITANT - FOSAPREPITANT | CYP3A4-INHIBITOREN (en -SUBSTRATEN) |
| Antischimmelmiddelen - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL | CYP3A4-INHIBITOREN (en -SUBSTRATEN) |
| Antivirale middelen - HIV-PROTEASE- INHIBITOREN | CYP3A4-INHIBITOREN (en -SUBSTRATEN) 1) Protease-inhibitoren, zoals indinavir en ritonavir, kunnen de plasmaconcentraties van corticosteroïden verhogen. 2) Corticosteroïden kunnen het metabolisme van hiv-protease-inhibitoren induceren, wat aanleiding geeft tot verlaagde plasmaconcentraties. |
| Farmacokinetische versterkers - COBICISTAT | CYP3A4-INHIBITOREN |
| Calciumkanaalblokkers - DILTIAZEM | CYP3A4-INHIBITOR (en -SUBSTRAAT) |
| (Orale) anticonceptiemiddelen - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON | CYP3A4-INHIBITOR (en -SUBSTRAAT) |
| - POMPELMOESSAP | CYP3A4-INHIBITOR |
| Immunosuppressiva - CYCLOSPORINE | CYP3A4-INHIBITOR (en -SUBSTRAAT) 1) Wederzijdse inhibitie van het metabolisme treedt op bij gelijktijdig gebruik van cyclosporine en methylprednisolon, wat de plasmaconcentraties van één of van beide geneesmiddelen kan verhogen. Daarom is het mogelijk dat de kans op bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van elk van de geneesmiddelen |

| Geneesmiddelenklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF | Interactie/effect |
|--|---|
| | alleen groter is bij gelijktijdige toediening. 2) Convulsies zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van methylprednisolon en cyclosporine. |
| Immunosuppressiva - CYCLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS | CYP3A4-SUBSTRATEN |
| Macrolide antibiotica - CLARITHROMYCINE - ERYTHROMYCINE | CYP3A4-INHIBITOREN (en -SUBSTRATEN) |
| Macrolide antibiotica - TROLEANDOMYCINE | CYP3A4-INHIBITOR |
| NSAID's (niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen) - Hooggedoseerd acetylsalicylzuur | 1) De incidentie van gastro-intestinale bloedingen en ulceraties kan hoger zijn wanneer corticosteroiden gelijktijdig met NSAID's worden toegediend. 2) Methylprednisolon kan de klaring van hooggedoseerd acetylsalicylzuur verhogen. Deze verlaging van de salicylaatserumconcentraties kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op salicylaattoxiciteit bij stopzetting van de behandeling met methylprednisolon. |
| Kaliumdeplerende middelen -THIAZIDE- DIURETICA | De combinatie van glucocorticoïden en thiazidediuretica verhoogt het risico op glucose-intolerantie en hypokaliëmie. |
| Vaccins | Toediening van levende verzwakte vaccins is niet aanbevolen bij patiënten die immunosuppressieve dosissen corticosteroiden ontvangen. Geïnactiveerde vaccins en biogenetische vaccins mogen daarentegen wel aan deze patiënten worden toegediend, maar de therapeutische reactie op deze vaccins kan echter verminderd zijn of zelfs niet werkzaam blijken. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen, mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden. |
| Gewenste interactie - tuberculose | Bij de behandeling van fulminerende of gedissemineerde tuberculose en bij de behandeling van tuberculeuze meningitis met een dreigende of bestaande subarachnoïdale blokkade, wordt methylprednisolon in combinatie met gepaste tuberculostatica toegediend. |
| Gewenste interactie - neoplastische aandoeningen | Bij de behandeling van neoplastische aandoeningen zoals leukemie en lymfomen wordt methylprednisolon over het algemeen in combinatie met alkylerende agentia, antimetaboliëten en vinca-alkaloïden gebruikt. |

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Methylprednisolon:

Bepaalde dierproeven toonden aan dat de toediening van corticosteroiden tijdens de dracht foetale misvormingen kan veroorzaken.

Bij gebrek aan adequate teratologische studies bij de mens mogen glucocorticoïden tijdens de zwangerschap en

bij vrouwen die zwanger kunnen worden slechts worden toegepast als de verwachte voordelen van het geneesmiddel belangrijker zijn dan de mogelijke risico's waaraan de moeder, het embryo of de foetus wordt blootgesteld.

Corticoïden mogen tijdens de zwangerschap slechts in geval van uiterste noodzaak worden gebruikt.

Corticosteroïden passeren gemakkelijk de placenta.

In één retrospectieve studie werd een verhoogde incidentie van laag geboortegewicht opgemerkt bij kinderen van wie de moeder corticosteroïden kreeg.

Pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap behandeld werd met grote hoeveelheden glucocorticoïden, dienen van dichtbij te worden opgevolgd voor tekens van bijnierschorsinsufficiëntie, hoewel neonatale bijnierschorsinsufficiëntie zelden optreedt bij pasgeborenen die *in utero* werden blootgesteld aan corticosteroïden.

Lidocaïne:

Er is geen adequate reproductieve studie uitgevoerd met lidocaïne bij mensen.

Lidocaïne passeert gemakkelijk de placenta.

Het gebruik van lokale anesthetica, zoals lidocaïne, gedurende de arbeid en bevalling kan gepaard gaan met bijwerkingen bij de moeder en de foetus.

Methylprednisolonacetaat met lidocaïne:

Aangezien geen adequate reproductieve studies met methylprednisolonacetaat met lidocaïne zijn uitgevoerd bij mensen, mag dit geneesmiddel enkel worden toegediend tijdens de zwangerschap na een zorgvuldige voordelen-risico beoordeling voor de moeder en foetus.

Er zijn geen effecten van corticosteroïden op arbeid en bevalling waargenomen.

Cataract werd waargenomen bij zuigelingen van wie de moeder langdurig werd behandeld met corticosteroïden tijdens de zwangerschap.

Benzylalcohol kan de placenta passeren (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Methylprednisolon:

Corticosteroïden worden uitgescheiden in de moedermelk.

Corticosteroïden die terechtkomen in de moedermelk kunnen de groei onderdrukken en interfereren met de endogene glucocorticoïdproductie bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Aangezien er geen adequate reproductieve studies met glucocorticoïden zijn uitgevoerd bij mensen, mogen deze geneesmiddelen enkel worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven als de voordelen van de therapie opwegen tegen de potentiële risico's voor de zuigeling.

Lidocaïne:

Lidocaïne wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Methylprednisolonacetaat met lidocaïne:

Dit geneesmiddel mag enkel worden toegediend tijdens het geven van borstvoeding na een zorgvuldige voordelen-risico beoordeling voor de moeder en zuigeling.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoeken werd aangetoond dat corticosteroïden de vruchtbaarheid aantasten (zie rubriek 5.3).

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

Het effect van corticosteroïden op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, is niet systematisch geëvalueerd.

Bijwerkingen zoals duizeligheid, vertigo, visusstoornissen en vermoeidheid zijn mogelijk na behandeling met corticosteroïden. Patiënten die hier last van hebben, mogen niet rijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld tijdens behandeling met DEPO-MEDROL + Lidocaïne met de volgende frequenties:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

A. Bijwerkingen die optreden met methylprednisolonacetaat:

De volgende bijwerkingen werden gemeld met de volgende gecontra-indiceerde toedieningswegen:

Intrathecale/epidurale toedieningsweg: arachnoïditis, functionele gastro-intestinale stoornissen, blaasstoornissen, hoofdpijn, meningitis, paraparese/paraplegie, convulsies, zintuiglijke stoornissen.

De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend.

Intranasale toedieningsweg: tijdelijke of permanente visusstoornissen gaande tot blindheid, allergische reacties, rinitis.

Oftalmische toedieningsweg: tijdelijke of definitieve visusstoornissen gaande tot blindheid, verhoogde intraoculaire druk, oculaire en peri-oculaire ontsteking en allergische reacties, infecties, residu of atrofie ter hoogte van de injectieplaats.

Diverse injectieplaatsen: (schedelhuid, orofarynx, ganglion sphenopalatinus): blindheid.

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerkingen |
|--|------------------------|---|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> | Vaak | Infecties |
| | Frequentie niet bekend | Opportunistische infectie, gemaskeerde infecties, activatie van latente infecties, peritonitis |
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i> | Frequentie niet bekend | Hyperleukocytose |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | Frequentie niet bekend | Overgevoeligheid, anafylactische reactie |
| <i>Endocriene aandoeningen</i> | Vaak | Cushing-syndroom |
| | Frequentie niet bekend | Hypothalamus-hypofyse-bijnieras onderdrukking, steroid-ontwenningssyndroom |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Vaak | Vochtretentie, natriumretentie, veranderde glucosetolerantie, verhoogde insulinebehoefte (of verhoogde behoefte aan orale hypoglykemische middelen bij diabetici), reactivatie van latente diabetes |
| | Frequentie niet bekend | Hyperkaliëmiscie alkalose, dyslipidemie, gestimuleerde |

| | | |
|---|------------------------|---|
| | | eetlust (wat kan leiden tot gewichtstoename), lipomatose |
| <i>Psychische stoornissen</i> | Vaak | Affectieve stoornis (euforische stemming, depressieve stemming), stemmingswisselingen, abnormaal gedrag, insomnie |
| | Frequentie niet bekend | Affectieve stoornis (zoals affectlabiliteit, psychologische afhankelijkheid, zelfmoordgedachten), psychotische stoornis (zoals manie, waandenkbeelden, hallucinaties en verergering van schizofrenie), verwarde toestand, mentale stoornissen, angst, persoonlijkheidsverandering |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | Frequentie niet bekend | Toegenomen intracraniale druk (met papiloedeem [benigne intracraniale hypertensie]), convulsies, amnesie, cognitieve stoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, epidurale lipomatose |
| <i>Oogaandoeningen</i> | Vaak | Cataract, glaucoom |
| | Frequentie niet bekend | Exoftalmie, zeldzame gevallen van blindheid gepaard gaande met intralesionale behandeling van het gezicht en hoofd, centrale sereuze chorioretinopathie, wazig zien (zie ook rubriek 4.4) |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> | Frequentie niet bekend | Vertigo |
| <i>Hartaandoeningen</i> | Frequentie niet bekend | Congestief hartfalen (bij gevoelige patiënten), myocardruptuur na myocardinfarct |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | Vaak | Hypertensie |
| | Frequentie niet bekend | Trombose, hypotensie, overmatig blozen |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> | Frequentie niet bekend | Longembolie, hik, aanhoudende hik bij hoge dosissen corticosteroïden |
| <i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> | Vaak | Ulcus pepticum* |
| | Frequentie niet bekend | Maagbloeding, darmperforatie, pancreatitis, ulceratieve oesofagitis, oesofagitis, abdominale pijn, opgezette buik, diarree, dyspepsie, misselijkheid |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | Vaak | Ecchymose, acne |
| | Frequentie niet bekend | Angio-oedeem, petechiën, huidatrofie, huidstriae, |

| | | |
|--|------------------------|---|
| | | hyperpigmentatie van de huid, hypopigmentatie van de huid, hirsutisme, huiduitslag, erytheem, pruritus, urticaria, hyperhidrose |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Groeiremming, osteoporose, spierzwakte |
| | Frequentie niet bekend | Osteonecrose, pathologische fractuur, spieratrofie, myopathie, Charcot-artropathie, artralgie, myalgie, pijnopflakking na injectie (na intra-articulaire, peri-articulaire en peesschede-injecties) ^a |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Frequentie niet bekend | Onregelmatige menstruatie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Vertraagde wondheling, perifeer oedeem, prikkelbaarheid |
| | Frequentie niet bekend | Reacties op de plaats van de injectie, vermoeidheid, malaise, steriel abces, infecties op de plaats van de injectie na niet-steriele toediening. Bij in situ toediening: dermale en subdermale atrofie, inzinkingen van de huid op de plaats van de injectie |
| Onderzoeken | Vaak | Afgenomen bloedkalium |
| | Frequentie niet bekend | Verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloedalkalinefosfatase, verhoogde intraoculaire druk, afgenomen glucosetolerantie, verhoogd calciumgehalte in urine, onderdrukking van reacties op huidtesten, verhoogd bloedureum, negatieve stikstofbalans (als gevolg van proteïnekatabolisme) |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Frequentie niet bekend | Peesscheur (voornamelijk van de achillespees), vertebrale compressiefractuur |

*perforatie als gevolg van ulcus pepticum, bloeding als gevolg van ulcus pepticum

^a geen MedDRA-voorkeursterm

B. Bijwerkingen die optreden met lidocaïne:

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerkingen |
|----------------------------------|------------------------|--|
| Immuunsysteemaandoeningen | Frequentie niet bekend | Anafylactische reactie |
| Psychische stoornissen | Vaak | Verwarde toestand, euforische stemming, nervositeit, angst |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Bewustzijnsverlies, convulsies, hypo- |

| | | |
|--|------------------------|--|
| | | esthesie, tremor, slaperigheid, duizeligheid |
| | Frequentie niet bekend | Nerveuze tics, stijfheid |
| Oogaandoeningen | Vaak | Diplopie, wazig zien |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Vaak | Oorsuizen |
| Hartaandoeningen | Vaak | Bradycardie |
| Bloedvataandoeningen | Vaak | Hypotensie |
| | Frequentie niet bekend | Circulatoire collaps, hartstilstand |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak | Ademhalingsstilstand, ademhalingsdepressie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Vaak | Braken |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Frequentie niet bekend | Huidletsels, netelroos |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Vaak | Spiertrekkingen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Oedeem, gevoel van koude, gevoel van warmte |

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Methylprednisolon:

Meldingen van acute toxiciteit en/of overlijden na overdosering met corticosteroïden zijn zeldzaam. Herhaalde frequente dosissen (dagelijks of verscheidene keren per week) gedurende lange tijd kunnen typische verwikkelingen zoals Cushing-syndroom tot gevolg hebben.

In geval van overdosering is er geen specifiek antidotum beschikbaar; de behandeling zal ondersteunend en symptomatisch zijn.

Methylprednisolon is dialyseerbaar.

Lidocaïne:

Overdosering met lidocaïne kan zich uiten in een voorbijgaande stimulatie van het centrale zenuwstelsel met als vroegtijdige symptomen: geeuwen, rusteloosheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, dysartrie, ataxie, gehoor- en gezichtsstoornissen. Matige intoxicatie kan eveneens spiertrekkingen en convulsies veroorzaken. Dit kan worden gevolgd door bewustzijnsverlies, ademhalingsdepressie en coma. Bij zeer ernstige intoxicatie die gepaard gaat met een afgenomen myocardiële contractiliteit en vertraagde impulsgeleiding, kan worden verwacht dat hypotensie en cardiovasculaire collaps worden gevolgd door een volledig hartblok en hartstilstand. De behandeling is symptomatisch en, waar van toepassing, kunnen convulsies worden behandeld met diazepam. In geval van ademhalingsdepressie kan beademing worden gebruikt. Hypotensie kan worden behandeld met de toediening van vloeistoffen en dopamine. Bij asystolie kan adrenaline worden toegediend en, indien nodig, kan het implanteren van een pacemaker worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie van methylprednisolonacetaat: glucocorticoïden. ATC-code: H02AB04.

DEPO-MEDROL + Lidocaïne is een steriele waterige suspensie van het synthetische glucocorticoïd methylprednisolonacetaat en het lokaal anestheticum lidocaïnehydrochloridemonohydraat.

Methylprednisolonacetaat is een sterk anti-inflammatoir glucocorticosteroid met een langdurige werking. Het inhibeert lokale ontstekingen, veroorzaakt door mechanische, chemische of immunologische factoren. Lidocaïne is een krachtig lokaal anestheticum van het amide-type.

Methylprednisolon:

Methylprednisolonacetaat heeft de algemene eigenschappen van methylprednisolon, maar is minder oplosbaar en wordt minder snel gemetaboliseerd, wat zijn langdurige werking verklaart. Het is krachtiger dan prednisolon en geeft minder aanleiding tot zout- en waterretentie, kaliumverlies en hypertensie. In vergelijking met de oudere corticoïden biedt methylprednisolonacetaat, net zoals methylprednisolon, het voordeel eenzelfde anti-inflammatoire werking te geven met kleinere dosissen. Er wordt aangenomen dat 4,4 mg methylprednisolonacetaat overeenkomt met 20 mg hydrocortison.

Glucocorticoïden diffunderen doorheen de celmembranen en vormen complexen met specifieke receptoren in het cytoplasma. Deze complexen dringen dan in de celkern binnen, binden zich met DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de synthese van diverse enzymen die uiteindelijk verantwoordelijk zouden zijn voor de talrijke effecten die na systemisch gebruik van glucocorticoïden worden waargenomen. De maximale farmacologische werkzaamheid der corticosteroiden wordt later bereikt dan de piekserumspiegels en dit schijnt erop te wijzen dat de meeste effecten van deze geneesmiddelen niet op een rechtstreekse medicamenteuze werking berusten maar wel op een wijziging van de enzymenwerkzaamheid.

Lidocaïne:

Door het verhinderen of verminderen van de geleiding van de zenuwprikkels langsheen de zenuwbanen en ter hoogte van de zenuwuiteinden, veroorzaakt lidocaïnehydrochloridemonohydraat een toestand van ongevoeligheid en pijnstilling zonder dat dit gepaard gaat met een verminderde controle van de motorische zenuwbanen. Na injectie vertoont lidocaïnehydrochloridemonohydraat een snelle werking. Zijn effecten zijn reversibel, meer intens en langduriger dan deze van procaïne.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werd geen enkele farmacokinetische studie uitgevoerd met het combinatieproduct van methylprednisolon en lidocaïne. Er zijn echter gegevens beschikbaar van farmacokinetische studies die zijn uitgevoerd met de individuele productbestanddelen (methylprednisolon en lidocaïne).

Absorptie

Methylprednisolon:

Methylprednisolonacetaat wordt tot zijn actieve vorm gehydrolyseerd door serumcholinesterasen

Een interne studie met acht vrijwilligers bepaalde de farmacokinetica van een enkele 40 mg intramusculaire dosis methylprednisolonacetaat. De individuele piekplasmaconcentraties bedroegen gemiddeld $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, het gemiddelde van de individuele piektijden (T_{max}) bedroeg $7,25 \pm 1,04$ uur, en de gemiddelde 'area under the curve' (AUC) was $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml x u (dag 1-21).

Een intra-artculaire injectie van 40 mg in beide knieën (totale dosis: 80 mg) geeft na 4 tot 8 uur een serummethylprednisolonpiek van ongeveer $21,5 \mu\text{g}/100$ ml.

Na intra-articulaire toediening diffundeert methylprednisolonacetaat vanuit het gewricht naar de bloedsomloop gedurende ongeveer 7 dagen.

Lidocaïne:

Lidocaïnehydrochloridemonohydraat wordt snel geabsorbeerd vanuit de injectieplaats en verspreidt zich snel in de omliggende weefsels.

De farmacokinetica van lidocaïne na synoviale absorptie na een intra-articulaire bolusinjectie bij patiënten met artroscoopie van het kniegewricht werden bestudeerd en er werden verschillende maximale concentratiewaarden (C_{max}) gemeld. De C_{max} -waarden zijn 2,18 $\mu\text{g/ml}$ na 1 uur (serum) en 0,63 $\mu\text{g/ml}$ na 0,5 uur (plasma) na toediening van dosissen lidocaïne van respectievelijk 7 mg/kg en 400 mg. Andere gemelde C_{max} -waarden in serum zijn 0,69 $\mu\text{g/ml}$ na 5 minuten en 0,278 $\mu\text{g/ml}$ na 2 uur na de toediening van dosissen lidocaïne van respectievelijk 25 ml van 1% en 20 ml van 1,5%.

De farmacokinetische gegevens van lidocaïne na intrabursale en intracystische toediening voor een lokaal effect zijn niet beschikbaar.

Distributie

Methylprednisolon:

Methylprednisolon wordt uitgebreid gedistribueerd in de weefsels, passeert de bloed-hersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het apparente distributievolume bedraagt ongeveer 1,4 l/kg. De plasma-eiwitbinding van methylprednisolon in mensen is ongeveer 77%.

Bij de mens vertoont methylprednisolon een zwakke binding met albumine en transcortine

Lidocaïne:

De binding van lidocaïne aan plasma-eiwitten is concentratieafhankelijk, en de binding neemt af wanneer de concentratie toeneemt. Bij concentraties van 1 tot 5 $\mu\text{g/ml}$ is 60-80% van de lidocaïne eiwitgebonden. De binding is eveneens afhankelijk van de plasmaconcentratie van het α 1-zuur-glycoproteïne.

Lidocaïne heeft een distributievolume bij steady-state van 91 l.

Lidocaïne passeert gemakkelijk de placenta en het evenwicht van concentraties ongebonden geneesmiddel wordt snel bereikt. De mate van binding aan plasma-eiwitten in de foetus is minder dan bij de moeder, wat resulteert in een lagere totale plasmaconcentratie bij de foetus.

Lidocaïne gaat over in de cerebrospinale vloeistof.

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. In rubriek 4.5 worden de interacties van geneesmiddelen vermeld op basis van het metabolisme dat wordt gemedieerd door CYP3A4.

Methylprednisolon kan, zoals vele CYP3A4-substraten, ook een substraat zijn voor P-glycoproteïne, een eiwit uit de familie van ABC-transporteiwitten (ATP-binding cassette), dat een invloed heeft op de weefseldistributie en de wisselwerking met andere geneesmiddelen die gemoduleerd zijn door P-gp.

Lidocaïne:

Lidocaïne wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten van lidocaïne zijn mono-ethylglycinexylidide, glycinexylidide, 2,6-dimethylaniline en 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline. De N-dealkylering van lidocaïne naar mono-ethylglycinexylidide wordt beschouwd als zijnde gemedieerd door zowel CYP1A2 als CYP3A4. De metaboliet 2,6-dimethylaniline wordt geconverteerd naar 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline door CYP2A6 en CYP2E1.

EliminatieMethylprednisolon:

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd voor totaal methylprednisolon bedraagt 1,8 tot 5,2 uur. De totale klaring bedraagt ongeveer 5 tot 6 ml/min/kg. De metabolieten worden in de urine uitgescheiden als glucuroniden, sulfaten en niet-geconjugeerde verbindingen. Deze conjugatiereacties vinden hoofdzakelijk plaats in de lever en ook enigszins in de nieren.

Lidocaïne:

De klaring van lidocaïne in plasma na intraveneuze bolustoediening bedraagt 9 tot 10 ml/min/kg. De eliminatiehalfwaardetijd van lidocaïne na intraveneuze bolusinjectie bedraagt gewoonlijk 1,5 tot 2 uur. De farmacologische werking van mono-ethylglycinexylidide en glycinexylidide is vergelijkbaar, maar minder krachtig, dan die van lidocaïne. Mono-ethylglycinexylidide heeft een halfwaardetijd van ongeveer 2,3 uur en glycinexylidide heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 uur en kan zich ophopen na langdurige toediening. Slechts 3% van lidocaïne wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren. Ongeveer 73% van lidocaïne wordt waargenomen in de urine als de metaboliet 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline.

Speciale populatiesMethylprednisolon:*Geslacht*

De klaring van methylprednisolon was bij gezonde vrouwen superieur aan die bij gezonde mannen na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis: 0,45 *versus* 0,29 l/u/ kg. Desalniettemin waren er geen verschillen in de farmacodynamische bepalingen.

Ouderen

De klaring van methylprednisolon was bij gezonde oudere mannen (69 tot 82 jaar) zwakker dan bij homologe jongeren (24 tot 37 jaar) na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis: 0,24 *versus* 0,36 l/u/ kg.

Pediatrische patiënten

De klaring van methylprednisolon is licht gerelateerd aan de leeftijd. Jongere proefpersonen metaboliseren methylprednisolon vaak sneller. In een studie met intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis aan 14 proefpersonen met nefrotisch syndroom hadden de jongere proefpersonen (< 13 jaar) een klaring die superieur was aan die van de oudere groep (> 13 jaar): 0,53 *versus* 0,38 l/u/ kg.

Nierinsufficiëntie

In een studie met intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis aan 6 mannelijke proefpersonen met chronische nierinsufficiëntie bleef de farmacokinetiek van methylprednisolon ongewijzigd ten opzichte van die bij gezonde controles, met een gemiddelde klaring van 0,28 l/u/ kg. Bovendien was er geen verschil in de farmacodynamische bepalingen bij deze proefpersonen met chronische nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

In een studie met intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis aan 6 mannelijke proefpersonen met chronische leverinsufficiëntie was de farmacokinetiek van methylprednisolon ongeveer gelijk aan die bij gezonde controles, met een gemiddelde klaring van 0,29 l/u/ kg.

Lidocaïne:*Leverinsufficiëntie*

Na intraveneuze toediening is de halfwaardetijd van lidocaïne ongeveer verdrievoudigd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Farmacokinetische gegevens van lidocaïne na intra-articulaire, intrabursale en intracystische toediening voor een lokaal effect zijn niet beschikbaar bij leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Milde tot matige nierinsufficiëntie (CLcr 30-60 ml/min) heeft geen invloed op de farmacokinetica van lidocaïne, maar kan de ophoping van de glycinexylidemetaboliet na intraveneuze toediening verhogen. De klaring van lidocaïne neemt ongeveer met de helft af en de halfwaardetijd ervan is ongeveer verdubbeld met een verhoogde ophoping van de glycinexylidemetaboliet bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr < 30 ml/min).

De farmacokinetica van lidocaïne en zijn belangrijkste metaboliet mono-ethylglycinexylidide worden niet significant gewijzigd bij hemodialysepatiënten die een intraveneuze dosis lidocaïne krijgen.

De farmacokinetische gegevens van lidocaïne na intra-articulaire, intrabursale en intracystische toedieningen voor een lokaal effect zijn niet beschikbaar bij nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Methylprednisolon

Op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering, werden geen onverwachte gevaren geïdentificeerd. De toxiciteiten die werden vastgesteld in onderzoeken met herhaalde dosering zijn die welke volgens verwachting zullen optreden bij continue blootstelling aan exogene corticosteroiden.

Carcinogenese

Er zijn geen dierstudies op lange termijn uitgevoerd om het carcinogene potentieel te evalueren.

Mutagenese

Er is geen bewijs gevonden voor mogelijke genetische en chromosomale mutaties in beperkte onderzoeken uitgevoerd in bacteriële cellen en in zoogdiercellen.

Reproductietoxiciteit

Er zijn aanwijzingen dat corticosteroiden de vruchtbaarheid bij ratten aantasten.

Van corticosteroiden is aangetoond dat ze teratogeen zijn in veel diersoorten wanneer ze worden toegediend in dosissen die gelijkwaardig zijn aan de dosissen die bij mensen worden toegediend. In reproductieonderzoeken bij dieren is van glucocorticoiden zoals methylprednisolon aangetoond dat ze aanleiding geven tot misvormingen (gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) en intra-uteriene groeivertraging.

Lidocaïne

Carcinogenese

Er zijn geen dierstudies op lange termijn uitgevoerd om het carcinogene potentieel van lidocaïne te evalueren. Bij ratten werd aangetoond dat een metaboliet van lidocaïne, 2,6-xylidine, carcinogeen is met een ongekende klinische relevantie met betrekking tot gebruik op korte termijn/intermitterend gebruik van lidocaïne als lokaal anestheticum.

Mutagenese

Er is geen bewijs gevonden van mutageen potentieel in genotoxische testen met lidocaïne. Een metaboliet van lidocaïne, 2,6-xylidine, toonde een zwak genotoxisch potentieel aan in vitro en in vivo.

Reproductietoxiciteit

In een reproductieonderzoek bij ratten werden geen effecten op de vruchtbaarheid gevonden.

Methylprednisolon plus lidocaïne

In een niet-klinische studie bij muizen werden geen veranderingen in acute toxiciteit vastgesteld bij gelijktijdige toediening van lidocaïne en methylprednisolon ten opzichte van alleen lidocaïne.

Er werden geen acute intra-articulaire irritaties waargenomen bij gelijktijdige injectie van methylprednisolonacetaat bij konijnen. In een 6 weken durende studie bij ratten met de combinatie methylprednisolonacetaat en lidocaïne werden geen bijwerkingen en geen histologische veranderingen vastgesteld die niet konden worden toegeschreven aan behandeling met de afzonderlijke componenten.

Carcinogenese, mutagenese, reproductietoxiciteit

Er zijn geen niet-klinische studies uitgevoerd om de carcinogenese, mutagenese of reproductietoxiciteit van de combinatie van methylprednisolonacetaat en lidocaïnehydrochloridemonohydraat te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Macrogol 3350, benzylalcohol, myristyl-gamma-picolinechloride, natriumchloride, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C-25°C).

De uiterste gebruiksdatum (maand/jaar) is vermeld op de verpakking na 'EXP'.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Depo-Medrol+Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml, suspensie voor injectie is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

- dozen van 1 injectieflacon van 1 ml
- dozen van 3 injectieflacons van 1 ml
- dozen van 1 injectieflacon van 2 ml

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór de toediening visueel onderzocht worden op eventuele aanwezigheid van deeltjes of van een verkleuring.

Schudden voor gebruik.

GEBRUIK ALS MULTIDOSE INJECTIEFLACON

Het gebruik van een multidose injectieflacon DEPO-MEDROL + Lidocaïne vereist bijzondere voorzorgen om besmetting te voorkomen.

Hoewel de inhoud van deze injectieflacons aanvankelijk steriel is, kan het gebruik van de multidose injectieflacons toch aanleiding geven tot besmetting, tenzij men strikt steriele technieken toepast. Bij intrasynoviale toediening moet men bijzonder zorgvuldig te werk gaan, door bv. steriele wegwerpspuiten en -naalden te gebruiken. Er bestaan bepaalde aanwijzingen dat benzalkoniumchloride geen adequaat antisepticum is voor het steriliseren van DEPO-MEDROL + Lidocaïne multidose injectieflacons. Een polyvidon-joodoplossing of een gelijkaardig product wordt aanbevolen voor het reinigen van de top van de injectieflacon alvorens de inhoud op te zuigen. Het gebruik van DEPO-MEDROL + Lidocaïne multidose injectieflacons is niet aangewezen voor intrasynoviale injectie.

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 NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

DEPO-MEDROL+Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml, suspensie voor injectie (injectieflacons van 1 ml):
BE094692

DEPO-MEDROL+Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml, suspensie voor injectie (injectieflacons van 2 ml):
BE094586

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 mei 1975

Datum van laatste verlenging: 09 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2024