

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lidodepomedrol 40 mg/ml + 10 mg/ml sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene:

Principi attivi:

metilprednisolone acetato 40 mg/mL (equivalenti a 36 mg di metilprednisolone per ml)

lidocaina cloridrato 10 mg/mL (equivalenti a 8,11 mg di lidocaina per ml)

Eccipienti con effetti noti:

Lidodepomedrol 40 mg/ml + 10 mg/ml sospensione iniettabile 1 flaconcino da 1 ml contiene 8,7 mg di **alcool benzilico** in ogni flaconcino da 1 ml, equivalente a 8,7 mg/ml.

Lidodepomedrol 40 mg/ml + 10 mg/ml sospensione iniettabile 1 flaconcino da 2 ml contiene 17,4 mg di **alcool benzilico** in ogni flaconcino da 2 ml, equivalente a 8,7 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Somministrazione per via intra-sinoviale periarticolare e intraborsale - Vedere paragrafo 4.4.

Il metilprednisolone acetato con lidocaina è indicato come terapia aggiuntiva per la somministrazione a breve termine (per far superare al paziente un episodio acuto o un'esacerbazione) nei seguenti casi:

Sinovite da osteoartrite

Artrite reumatoide

Borsite acuta e subacuta

Artrite gottosa acuta

Epicondilite

Tenosinovite non specifica acuta

Osteoartrite post-traumatica

Il metilprednisolone acetato con lidocaina può essere somministrato anche intralesionalmente nelle cisti tendinee od aponeurotiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione per via locale

Sebbene la somministrazione di metilprednisolone acetato con lidocaina porti ad un miglioramento dei sintomi, questa terapia va intesa come sintomatica e non causale.

Posologia

1. Artrite reumatoide e osteoartrite

La dose per la somministrazione intra-articolare dipende dalla dimensione dell'articolazione e varia con la gravità della condizione nel singolo paziente. Nei casi cronici, le infiltrazioni possono essere ripetute ad intervalli che vanno da 1 a 5 o più settimane a seconda del grado di miglioramento ottenuto dalla prima somministrazione. Le dosi della tabella seguente vengono date come guida generale:

Tabella 1: Dosaggio del medicinale

Dimensione della articolazione	Esempi	Dosaggio
Grande	ginocchia, caviglie, spalle	20-80 mg
Media	gomiti, polsi	10-40 mg
Piccola	metacarpofalangee, interfalange sternoclavicolare acromioclavicolare	4-10 mg

Modo di somministrazione: si raccomanda una revisione dell'anatomia dell'articolazione da trattare prima di procedere all'infiltrazione intra-articolare. Per ottenere un'attività antiinfiammatoria completa, è importante che l'infiltrazione venga praticata nello spazio sinoviale.

Utilizzando la stessa tecnica sterile in uso per la puntura lombare, inserire rapidamente nella cavità sinoviale un ago sterile del 20-24, montato su una siringa asciutta.

L'infiltrazione di procaina è facoltativa.

L'aspirazione di poche gocce di liquido sinoviale assicura l'ingresso completo dell'ago nello spazio articolare.

Il sito di iniezione per ciascuna articolazione è determinato dalla localizzazione della cavità sinoviale più superficiale e maggiormente priva di grossi vasi e nervi.

Lasciando l'ago in sede di iniezione, si sostituirà la siringa contenente le gocce di liquido aspirato con un'altra siringa contenente la quantità desiderata di metilprednisolone acetato con lidocaina. Controllare ulteriormente mediante aspirazione che l'ago sia sempre in loco.

Dopo l'infiltrazione, muovere leggermente l'articolazione per favorire la dispersione della sospensione nel liquido sinoviale.

Coprire il sito dell'infiltrazione con garza sterile.

Siti adatti per l'infiltrazione intra-articolare sono il ginocchio, la caviglia, il polso, il gomito, la spalla, le articolazioni delle falangi e dell'anca.

Poiché occasionalmente è possibile incontrare delle difficoltà nel penetrare nell'articolazione dell'anca, devono essere prese precauzioni per evitare i grossi vasi presenti nella zona.

Le articolazioni inadatte all'infiltrazione sono quelle anatomicamente inaccessibili, come quelle spinali e sacroiliache prive di spazio sinoviale.

I fallimenti del trattamento sono il più frequentemente dovuti alla fallita introduzione del farmaco nello spazio articolare.

L'infiltrazione entro il tessuto circostante porta a scarso o nessun beneficio.

Se il fallimento si verifica dopo un'iniezione sicuramente praticata entro lo spazio sinoviale (verificato mediante aspirazione del liquido), è superfluo ripetere l'infiltrazione.

La terapia locale non è in grado di modificare il processo morboso di base, quindi, quando è possibile, praticare una terapia globale comprendente la fisioterapia e la revisione ortopedica.

Dopo la terapia intra-articolare con corticosteroidi, porre particolare cura nell'evitare un abuso dell'articolazione, favorito dal beneficio sintomatico ottenuto.

La trascuratezza di questa circostanza può consentire un aumento del danneggiamento articolare che annulla il beneficio dello steroide.

Non devono essere praticate infiltrazioni nelle articolazioni con processi infiammatori in atto.

Infiltrazioni ripetute possono indurre, talvolta, un'inflammatione dell'articolazione.

In casi particolari si consiglia di controllare il danneggiamento mediante raggi X.

Se prima della somministrazione di metilprednisolone acetato con lidocaina si utilizza un anestetico locale, leggere attentamente il foglio illustrativo di quest'ultimo ed osservare tutte le precauzioni suggerite.

2. Borsite

Sterilizzare la zona circostante il sito da infiltrare e anestetizzare con una soluzione di procaina cloridrato all'1%.

Inserire nella cavità borsale un ago sterile del 20-24, montato su una siringa asciutta e aspirare il liquido. Lasciando l'ago in loco si sostituirà la siringa contenente l'aspirato con un'altra siringa più piccola contenente la dose desiderata di metilprednisolone acetato con lidocaina.

Dopo l'iniezione rimuovere l'ago ed applicare una garza sterile.

3. Cisti tendinee, tendiniti, epicondiliti

Sterilizzare idoneamente la cute sovrastante prima dell'infiltrazione. Nel trattamento delle tendiniti e tenosinoviti iniettare la sospensione nella guaina del tendine piuttosto che nel suo spessore. Il tendine può essere palpato facilmente quando viene disteso. Per trattare le epicondiliti è raccomandabile delineare accuratamente la zona di maggior dolorabilità per l'infiltrazione nell'area. Le cisti tendinee vanno infiltrate direttamente.

In molti casi è sufficiente una unica infiltrazione per indurre una sensibile diminuzione delle dimensioni delle cisti e la eliminazione dell'effetto.

La dose da somministrare nel trattamento di queste forme varia da 4 a 30 mg.

Nelle affezioni croniche o ricorrenti possono essere necessarie più infiltrazioni.

L'utilizzo di un singolo flaconcino per prelievi multipli richiede particolare cura onde evitare contaminazioni del contenuto (vedere paragrafo 4.4).

Per ogni infiltrazione devono essere osservate le usuali precauzioni per operare in sterilità.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri anestetici locali di tipo ammidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il metilprednisolone acetato con lidocaina è inoltre controindicato nei seguenti casi:

- in pazienti con infezioni fungine sistemiche
- per la somministrazione per via intratecale
- per la somministrazione per via endovenosa
- per la somministrazione epidurale

Per il suo contenuto in alcool benzilico, il medicinale non deve essere somministrato ai nati prematuri, ai neonati, ai bambini al di sotto dei 3 anni (vedere paragrafi 4.4, 4.6).

La somministrazione di vaccini vivi o di vaccini vivi attenuati è controindicata in pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Questo medicinale contiene alcool benzilico, che è potenzialmente tossico se somministrato localmente al tessuto nervoso. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età (vedere anche paragrafo 4.4, Informazioni sugli eccipienti).

Impiego multidose

L'utilizzo di un singolo flaconcino di metilprednisolone acetato più lidocaina per prelievi multipli richiede particolare cura onde evitare contaminazioni del contenuto (vedere paragrafo 4.2). Infatti, sebbene questo sia originariamente sterile, l'uso multidose dello stesso flaconcino può portare ad inquinamento se non viene osservata una rigorosa tecnica di asepsi.

È necessario l'impiego di siringhe ed aghi monouso.

Il cloruro di benzalconio è un antisettico insufficiente per la sterilizzazione dei flaconcini multidose.

È necessario adottare tecniche sterili per prevenire infezioni o contaminazioni.

Una soluzione di ioduro di povidone o prodotti simili sono raccomandabili per la pulizia del tappo del flaconcino prima di aspirare il contenuto.

I corticosteroidi iniettati nel derma possono dar luogo a formazione di cristalli che, sopprimendo le reazioni infiammatorie, possono indurre la distruzione degli elementi cellulari e modificazioni fisico-chimiche nella sostanza basale del tessuto connettivo. Queste modificazioni, che avvengono raramente, nel derma e nel tessuto sottocutaneo possono risultare in depressioni cutanee nel sito di iniezione.

L'entità di queste reazioni dipende dalla quantità di steroide iniettato.

La rigenerazione è usualmente completa entro alcuni mesi o dopo che tutti i cristalli di corticosteroide sono stati assorbiti.

Per minimizzare l'incidenza dell'atrofia del derma e del tessuto sottocutaneo, deve essere posta la massima cura per non superare le dosi raccomandate per le iniezioni. Quando sia possibile, praticare iniezioni multiple di piccole quantità entro l'area della lesione.

In caso di somministrazione per via intra-sinoviale si deve evitare l'iniezione e l'infiltrazione del prodotto entro il derma.

Durante la somministrazione di metilprednisolone acetato con lidocaina è importante usare la tecnica più appropriata e deve essere prestata particolare cura ad una corretta deposizione del farmaco.

Il metilprednisolone acetato con lidocaina non deve essere somministrato per altre vie oltre a quelle riportate nelle indicazioni (vedere paragrafo 4.1).

Gravi eventi medici sono stati segnalati in associazione alle vie di somministrazione diverse da quelle indicate, in particolar modo quella intratecale/epidurale (vedere paragrafo 4.8). Devono essere prese le dovute precauzioni onde evitare l'iniezione intravascolare.

L'iniezione intra-sinoviale di un corticosteroide può indurre effetti sia locali che sistemici. La somministrazione intramuscolare di metilprednisolone acetato con lidocaina non ha apportato alcun beneficio. Quando si desidera una terapia corticosteroidea parenterale per ottenere un effetto sistemico prolungato, è indicato l'uso del metilprednisolone acetato.

È necessario esaminare accuratamente le articolazioni onde escludere un processo settico. Un marcato aumento del dolore associato a rigonfiamento locale, un'ulteriore limitazione del movimento articolare, febbre e malessere sono indicativi di un'artrite settica. In questo caso, avviare un'antibiototerapia adeguata.

Non iniettare mai localmente uno steroide in un'articolazione precedentemente interessata da un processo settico.

I corticosteroidi non devono essere iniettati in articolazioni in cui siano in atto processi infiammatori.

Effetti immunosoppressori/Maggiore suscettibilità alle infezioni

I corticosteroidi possono aumentare la suscettibilità alle infezioni, mascherare alcuni segni di infezione e durante il loro impiego si possono verificare nuove infezioni. Durante l'impiego di corticosteroidi si può verificare diminuzione della resistenza e incapacità a localizzare l'infezione. Infezioni causate da qualsiasi agente patogeno, comprese le infezioni virali, batteriche, fungine, o causate da protozoi o elminti, localizzate in qualsiasi parte del corpo, possono associarsi all'uso di corticosteroidi da soli o in combinazione con altri agenti immunosoppressivi che influenzano l'immunità cellulare, l'immunità umorale o la funzione dei neutrofili. Queste infezioni possono essere lievi, ma possono anche essere gravi e talvolta fatali. Con dosi crescenti di corticosteroidi, il tasso di insorgenza di complicanze infettive aumenta.

In presenza di infezione acuta non somministrare per via intra-sinoviale, intra-bursale o intra-tendinea con effetto locale.

I soggetti in terapia con farmaci soppressori del sistema immunitario sono più suscettibili alle infezioni rispetto agli individui sani. Per esempio, la varicella e il morbillo possono avere un decorso più serio o anche letale in bambini o adulti non immunizzati in terapia con corticosteroidi.

Durante la terapia corticosteroidica i pazienti non devono essere sottoposti a vaccinazione antivaivola.

Non eseguire altre procedure di immunizzazione in pazienti in terapia corticosteroidica, soprattutto ad alte dosi, a causa dei possibili rischi di complicanze neurologiche e di una risposta anticorpale ridotta.

Se i corticosteroidi vengono somministrati a pazienti con tubercolosi latente o con risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta osservazione perché può verificarsi una riattivazione della malattia. Durante una terapia corticosteroidica a lungo termine questi pazienti devono essere sottoposti a copertura chemioprolattica.

In pazienti sottoposti a terapia corticosteroidica è stata riportata la comparsa di sarcoma di Kaposi. La sospensione dei corticosteroidi può provocare la remissione clinica della malattia.

Effetti oculari

L'impiego prolungato di corticosteroidi può causare cataratte posteriori sub-capsulari, cataratte nucleari (in particolare nei bambini), esoftalmo o aumento della pressione intraoculare che può portare al glaucoma con possibile danno ai nervi ottici e può favorire l'instaurarsi di infezioni secondarie oculari dovute a funghi o virus. I corticosteroidi devono essere utilizzati con prudenza in pazienti con herpes simplex all'occhio a causa della possibile perforazione della cornea.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi.

Se un paziente si presenta con sintomi come: visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

La corioretinopatia sierosa centrale può causare distacco della retina.

Effetti a carico del sistema immunitario

Possono verificarsi reazioni allergiche. Dato che si sono verificati rari casi di reazioni cutanee e reazioni anafilattiche/anafilattoidi in pazienti che ricevono la terapia corticosteroidica, è necessario adottare adeguate misure precauzionali prima della somministrazione, soprattutto se il paziente presenta una storia di allergia a un medicinale.

Effetti endocrini

In pazienti in terapia corticosteroidica sottoposti a stress eccessivo è indicato un aumento del dosaggio di corticosteroidi ad azione rapida prima, durante e dopo la situazione stressante.

Dosi farmacologiche di corticosteroidi, somministrate per periodi di tempo prolungati, possono provocare la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene-HPA (insufficienza corticosurrenale secondaria). Il grado e la durata dell'insufficienza corticosurrenale prodotta variano da un paziente all'altro e dipendono dalla dose, dalla frequenza, dall'ora di somministrazione e dalla durata della terapia glucocorticoidica.

A seguito dell'improvvisa interruzione dei glucocorticoidi, può inoltre verificarsi la "sindrome da astinenza" da steroidi, apparentemente non correlata all'insufficienza surrenalica. Questa sindrome comprende sintomi quali: anoressia, nausea, vomito, letargia, mal di testa, febbre, dolori articolari, desquamazione, mialgia, perdita di peso e/o ipotensione. Questi effetti sono probabilmente dovuti al cambiamento improvviso della concentrazione di glucocorticoidi piuttosto che ai bassi livelli di corticosteroidi.

Dato che i glucocorticoidi possono causare o aggravare la sindrome di Cushing, questi medicinali devono essere evitati in pazienti affetti da morbo di Cushing.

Nei pazienti con ipotiroidismo è presente un effetto potenziato dei corticosteroidi.

Metabolismo e nutrizione

I corticosteroidi, compreso il metilprednisolone, possono provocare un aumento del glucosio nel sangue, aggravare un diabete preesistente e predisporre al diabete mellito i pazienti in terapia corticosteroidica a lungo termine.

Effetti psichiatrici

I corticosteroidi possono dar luogo ad alterazioni psichiche quali euforia, insonnia, instabilità emotiva, cambiamenti di personalità, gravi depressioni fino a manifestazioni francamente psicotiche. Inoltre, una instabilità emotiva preesistente o tendenze psicotiche possono essere aggravate dai corticosteroidi.

Agli steroidi sistemici sono associate reazioni avverse psichiatriche potenzialmente gravi. In genere, i sintomi si manifestano nei primi giorni o nelle prime settimane di trattamento. La maggior parte delle reazioni scompare in seguito a una riduzione della dose o alla sospensione del farmaco, tuttavia può essere necessario un trattamento specifico. È stata riportata la comparsa di effetti psicologici dopo la sospensione dei corticosteroidi, ma non se ne conosce la frequenza. Il paziente o chi lo assiste deve essere incoraggiato a rivolgersi al medico in caso di sviluppo di sintomi psicologici nel paziente, soprattutto se si sospetta la presenza di umore depresso o idee suicide. Il paziente o chi lo assiste deve essere avvertito che, durante o subito dopo la riduzione o la sospensione della dose di steroidi sistemici, possono verificarsi disturbi psichiatrici.

Effetti a carico del sistema nervoso

I corticosteroidi devono essere usati con prudenza in pazienti con disturbi convulsivi.

I corticosteroidi devono essere usati con prudenza in pazienti con miastenia grave (vedere anche il paragrafo Effetti muscoloscheletrici).

Sono stati segnalati casi di lipomatosi epidurale in pazienti che assumevano corticosteroidi, in genere ad alte dosi e per periodi prolungati.

Effetti cardiaci

Gli effetti avversi dei glucocorticoidi sull'apparato cardiovascolare, come dislipidemia e ipertensione, possono predisporre i pazienti in terapia che presentino fattori di rischio cardiovascolare a ulteriori effetti cardiovascolari in caso di dosi elevate e terapia prolungata. Di conseguenza, i corticosteroidi devono essere utilizzati con giudizio in questi pazienti e occorre prestare attenzione alla variazione del rischio e, se necessario, procedere a un monitoraggio cardiaco addizionale.

In caso di insufficienza cardiaca congestizia i corticosteroidi sistemici devono essere usati con cautela e solo se strettamente necessari.

Effetti sul sistema vascolare

Con l'utilizzo di corticosteroidi sono stati riportati casi di trombosi incluso tromboembolismo venoso. Di conseguenza, i corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti che soffrono di o possono essere predisposti a disturbi tromboembolici.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela in pazienti con ipertensione.

Effetti gastrointestinali

Elevate dosi di corticosteroidi possono provocare pancreatite acuta.

Non esiste accordo universale sulla responsabilità dei corticosteroidi riguardo alle ulcere peptiche osservate durante la terapia; tuttavia la terapia glucocorticoide può mascherare i sintomi dell'ulcera peptica e quindi possono verificarsi perforazione o emorragia in assenza di dolore significativo.

La terapia con glucocorticoidi può mascherare peritonite o altri segni o sintomi associati a patologie gastrointestinali come perforazione, ostruzione o pancreatite.

In associazione con i FANS, il rischio di sviluppare ulcere gastrointestinali aumenta.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela in presenza di colite ulcerosa, se è probabile una perforazione imminente, un ascesso o un'altra infezione piogena. E' necessaria prudenza anche in presenza di diverticolite, anastomosi intestinali recenti, ulcera peptica attiva o latente quando gli steroidi vengono impiegati come terapia diretta o aggiuntiva.

Effetti epatobiliari

Sono state segnalate patologie epatobiliari, che nella maggior parte dei casi, sono reversibili dopo l'interruzione della terapia. Di conseguenza, è necessario instaurare un monitoraggio adeguato.

Effetti muscoloscheletrici

Una miopatia acuta è stata riportata in caso di somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi, soprattutto in pazienti con disturbi della trasmissione neuromuscolare (per es., miastenia grave) o in pazienti in terapia concomitante con anticolinergici, come i bloccanti neuromuscolari (per es., pancuronio). La miopatia acuta è una patologia generalizzata, che può interessare i muscoli oculari e quelli respiratori, e provocare tetraparesi. Possono verificarsi aumenti della creatininasasi. Il miglioramento clinico o la guarigione dopo l'interruzione della terapia corticosteroidea può richiedere settimane o anni.

L'osteoporosi rappresenta un effetto avverso comune, ma raramente riconosciuto, della somministrazione a lungo termine di dosi elevate di glucocorticoidi.

Disturbi renali e urinari

Si richiede cautela in pazienti con sclerosi sistemica, poiché è stata osservata una maggiore incidenza di crisi renale da sclerodermia con l'utilizzo di corticosteroidi, incluso il metilprednisolone.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza renale.

Esami diagnostici

Dosi medie o elevate di idrocortisone o cortisone possono provocare rialzo della pressione arteriosa, ritenzione idrico-elettrolitica, e aumento dell'escrezione di potassio. Questi effetti si verificano con minore frequenza con i derivati sintetici, tranne se usati a dosi elevate. Possono essere necessarie restrizioni dietetiche di sale e integrazione di potassio. Tutti i corticosteroidi aumentano l'escrezione del calcio.

Lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura

I corticosteroidi sistemici non sono indicati per, e quindi non devono essere usati per, il trattamento di lesioni cerebrali traumatiche. Uno studio multicentrico ha rivelato un aumento della mortalità a 2 settimane e a 6 mesi dopo la lesione nei pazienti trattati con metilprednisolone sodio succinato rispetto al placebo. Non è stata stabilita una relazione causale con il trattamento con metilprednisolone sodio succinato.

Altro

Le complicanze della terapia con glucocorticoidi sono associate alla dose e alla durata della terapia. Quindi è necessario valutare il rapporto rischio/beneficio e personalizzare la dose e la durata della terapia per ogni paziente.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5).

L'aspirina e gli antinfiammatori non steroidei devono essere usati con cautela in associazione con i corticosteroidi.

Una crisi da feocromocitoma, che può essere fatale, è stata riportata dopo somministrazione di corticosteroidi sistemici. In pazienti con feocromocitoma sospetto o identificato, i corticosteroidi devono essere somministrati solo dopo un'appropriata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Popolazione pediatrica

La crescita e lo sviluppo di neonati e bambini sottoposti a terapia corticosteroidica prolungata devono essere tenuti sotto stretta osservazione. La crescita può essere inibita in bambini sottoposti a terapia a lungo termine con dosi giornaliere suddivise e l'uso di questo regime terapeutico deve essere limitato alle indicazioni più gravi.

I neonati e i bambini sottoposti a terapia corticosteroidica prolungata sono particolarmente a rischio di ipertensione endocranica.

Dosi elevate di corticosteroidi possono provocare pancreatite nei bambini.

Gruppi particolari di pazienti

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica la risposta ai corticosteroidi è aumentata.

Uso negli anziani

Si consiglia una certa cautela nella terapia corticosteroidea a lungo termine negli anziani, a causa del possibile maggior rischio di osteoporosi e anche di ritenzione idrica con conseguente possibile ipertensione.

Informazioni sugli eccipienti

Alcool benzilico

LIDODEPOMEDROL contiene alcool benzilico (vedere paragrafo 2). Il conservante alcool benzilico può causare reazioni di ipersensibilità. La somministrazione endovenosa di alcool benzilico è stata associata a eventi avversi gravi e morte nei pazienti pediatrici inclusi i neonati ("sindrome da respiro agonico"). Sebbene le normali dosi terapeutiche di questo prodotto forniscano generalmente quantità di alcol benzilico sostanzialmente inferiori a quelle riportate in associazione alla "sindrome da respiro agonico", non è nota la quantità minima di alcool benzilico alla quale si può manifestare la tossicità. Le formulazioni contenenti alcool benzilico devono essere utilizzate nei neonati solo se è necessario e se non ci sono alternative possibili. I neonati prematuri e i neonati di basso peso alla nascita possono avere maggiori probabilità di sviluppare tossicità. Le formulazioni contenenti alcool benzilico non devono essere utilizzate per più di 1 settimana nei bambini di età inferiore a 3 anni se non strettamente necessario. È importante tenere conto della quantità totale di alcool benzilico da tutte le fonti, e grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente nei pazienti con insufficienza epatica o renale, nonché nelle donne in gravidanza o che allattano al seno, a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Sodio

LIDODEPOMEDROL contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in ciascun flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metilprednisolone è un substrato dell'enzima citocromo P450 (CYP) e viene metabolizzato principalmente dall'enzima CYP3A (Vedere paragrafo 5.2). CYP3A4 è l'enzima dominante della sottofamiglia CYP, la più abbondante nel fegato degli individui adulti. Catalizza la 6 β -idrossilazione degli steroidi, il metabolismo di primo passaggio sia per i corticosteroidi endogeni che per quelli sintetici. Anche molti altri composti sono substrati di CYP3A4; per alcuni di essi (e anche per altri medicinali) è stato dimostrato che alterano il metabolismo dei glucocorticoidi per induzione (upregulation) o inibizione dell'enzima CYP3A4 (Tabella 2).

INIBITORI DI CYP3A4 – In genere, i medicinali che inibiscono l'attività di CYP3A4 riducono la clearance epatica e aumentano la concentrazione plasmatica dei medicinali substrati di CYP3A4, come il metilprednisolone. In presenza di un inibitore di CYP3A4, può essere necessario titolare la dose di metilprednisolone per evitare tossicità da steroidi (Tabella 2).

INDUTTORI DI CYP3A4 – In genere, i medicinali che inducono l'attività di CYP3A4 aumentano la clearance epatica producendo una riduzione della concentrazione plasmatica dei medicinali che sono substrati di CYP3A4, come il metilprednisolone. La cosomministrazione può richiedere un aumento del dosaggio di metilprednisolone per ottenere il risultato desiderato (Tabella 2).

SUBSTRATI DI CYP3A4 – In presenza di un altro substrato di CYP3A4, si possono manifestare effetti sulla clearance epatica del metilprednisolone, con la necessità di corrispondenti aggiustamenti di dosaggio. È possibile che gli eventi avversi associati all'uso di un medicinale in monoterapia possano verificarsi più spesso in caso di cosomministrazione (Tabella 2).

EFFETTI NON MEDIATI DA CYP3A4 – Di seguito vengono descritti altre interazioni e altri effetti associati al metilprednisolone (Tabella 2).

Tabella 2 Interazioni/effetti importanti di medicinali o sostanze con il metilprednisolone

Classe o tipo di medicinale - MEDICINALE o SOSTANZA	Interazione o effetto
Antibatterici - ISONIAZIDE	INIBITORE DI CYP3A4. È presente anche un potenziale effetto del metilprednisolone sull'incremento della velocità di acetilazione e la clearance dell'isoniazide.
Antibiotici, antitubercolari - RIFAMPICINA	INDUTTORE DI CYP3A4
Anticoagulanti (orali)	L'effetto del metilprednisolone sugli anticoagulanti orali è variabile. Esistono rapporti sull'aumento e anche sulla riduzione degli effetti degli anticoagulanti somministrati insieme ai corticosteroidi. Quindi si devono monitorare gli indici della coagulazione in modo da mantenere gli effetti anticoagulanti desiderati.
Anticonvulsivanti - CARBAMAZEPINA	INDUTTORE (e SUBSTRATO) DI CYP3A4.
Anticonvulsivanti - FENOBARBITALE - FENITOINA	INDUTTORE DI CYP3A4
Anticolinergici - BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI	I corticosteroidi possono modificare l'effetto degli anticolinergici. 1) È stata riportata la comparsa di miopatia acuta in seguito alla somministrazione concomitante di dosi elevate di corticosteroidi e anticolinergici, come i bloccanti neuromuscolari (per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 4.4, Effetti muscoloscheletrici). 2) È stato riportato un antagonismo degli effetti di blocco neuromuscolare del pancuronio e del vecuronio in pazienti in terapia con corticosteroidi. Tale interazione è prevedibile con tutti i bloccanti neuromuscolari competitivi.
Anticolinesterasi	Gli steroidi possono ridurre gli effetti delle anticolinesterasi nella miastenia grave.
Antidiabetici	Dato che i corticosteroidi possono aumentare la concentrazione di glucosio ematico, possono essere necessari aggiustamenti dei medicinali antidiabetici.
Antiemetici - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INIBITORI (e SUBSTRATO) DI CYP3A4
Antifungini - ITRACONAZOLO - CHETOCONAZOLO	INIBITORE (e SUBSTRATO) DI CYP3A4
Promotori farmacocinetici - COBICISTAT	Inibitore del CYP3A4

Classe o tipo di medicinale - MEDICINALE o SOSTANZA	Interazione o effetto
Antivirali - INIBITORI DELLE PROTEASI DELL'HIV	INIBITORE (e SUBSTRATO) DI CYP3A4 1) Gli inibitori delle proteasi, come l'indinavir e il ritonavir, possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di corticosteroidi. 2) I corticosteroidi possono indurre il metabolismo degli inibitori della proteasi dell'HIV con una conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche.
Inibitore dell'aromatasi - AMMINOGLUTETIMIDE	La soppressione surrenalica indotta dall'amminoglutetimide può esacerbare le alterazioni endocrine provocate dalla terapia prolungata con glucocorticoidi.
Bloccanti dei canali del calcio - DILTIAZEM	INIBITORE (e SUBSTRATO) DI CYP3A4
Contraccettivi (orali) - ETINILESTRADIOLO/ NORETINDRONE	INIBITORE (e SUBSTRATO) DI CYP3A4
- SUCCO DI POMPELMO	INIBITORE DI CYP3A4
Immunosoppressori - CICLOSPORINA	INIBITORE (e SUBSTRATO) DI CYP3A4 1) Una mutua inibizione del metabolismo si verifica in caso di uso concomitante di ciclosporina e metilprednisolone, che può aumentare la concentrazione plasmatica di uno o entrambi i medicinali. Quindi è possibile che gli eventi avversi associati all'uso di un medicinale in monoterapia avvengano più spesso in caso di cosomministrazione. 2) Sono state riportate convulsioni in caso di uso concomitante di metilprednisolone e ciclosporina.
Immunosoppressori - CICLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRATO DI CYP3A4
Antibatterici macrolidi - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INIBITORE (e SUBSTRATO) DI CYP3A4
Antibatterici macrolidi -TROLEANDOMICINA	INIBITORE DI CYP3A4
FANS (antinfiammatori non steroidei) - ASPIRINA ad alte dosi (acido acetilsalicilico)	1) Quando i corticosteroidi vengono somministrati insieme ai FANS può verificarsi un aumento dell'incidenza di sanguinamento e ulcerazione gastrointestinale. 2) Il metilprednisolone può aumentare la clearance dell'aspirina ad alte dosi, con la conseguenza di una possibile riduzione dei livelli sierici di salicilato. Questa riduzione può provocare un aumento del rischio di tossicità da salicilato quando il metilprednisolone viene sospeso.
Depletori di potassio	Quando i corticosteroidi sono somministrati insieme a farmaci depletori di potassio (diuretici), i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la comparsa di ipocaliemia. Esiste un maggior rischio di ipocaliemia in caso di uso concomitante di corticosteroidi con amfotericina B, xantine e beta2agonisti.

La lidocaina interagisce con: miorilassanti scheletrici (blocco neuromuscolare sinergico con dosi elevate); procainamide (sinergismo con aumento della tossicità neurologica); cimetidina, propranololo (aumento della tossicità della lidocaina dopo somministrazione EV).

6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

I corticosteroidi hanno mostrato una riduzione della fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Metilprednisolone

Alcuni studi condotti nell'animale da esperimento hanno evidenziato che i corticosteroidi somministrati alle madri, possono indurre malformazioni fetali (vedere paragrafo 5.3). Dal momento che non sono stati eseguiti studi adeguati sulla riproduzione umana con l'uso di metilprednisolone, questo medicinale deve essere somministrato durante la gravidanza solo se strettamente necessario, alla più bassa dose possibile e dopo un'accurata valutazione dei benefici rispetto al rischio potenziale per la madre ed il feto. I corticosteroidi attraversano facilmente la placenta, pertanto i neonati da madri che hanno ricevuto dosi consistenti di farmaco durante la gravidanza devono essere accuratamente osservati e valutati per manifestazioni di insufficienza surrenale, sebbene l'insufficienza surrenale neonatale sembri essere rara nei neonati esposti in utero ai corticosteroidi. Non sono noti gli effetti dei corticosteroidi sul travaglio e sul parto. Uno studio retrospettivo ha rilevato un aumento dell'incidenza di basso peso alla nascita in neonati figli di madri che ricevevano i corticosteroidi.

In bambini nati da madri trattate con corticosteroidi a lungo termine durante la gravidanza è stata riscontrata la cataratta.

Lidocaina

La lidocaina attraversa facilmente la placenta.

La somministrazione di anestetici locali quali la lidocaina durante il travaglio e il parto può indurre effetti collaterali alla madre e al feto.

Metilprednisolone acetato con lidocaina:

Dal momento che non sono stati eseguiti studi adeguati sulla riproduzione umana con metilprednisolone acetato con lidocaina, questo medicinale deve essere somministrato durante la gravidanza solo se i benefici della terapia per la madre sono giudicati superiori rispetto ai rischi potenziali per il feto.

LIDODEPOMEDROL contiene alcool benzilico come conservante. L'alcool benzilico può attraversare la placenta (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Metilprednisolone

I corticosteroidi sono escreti nel latte materno.

I corticosteroidi distribuiti nel latte materno possono inibire la crescita e interferire con la produzione endogena di glucocorticoidi nei lattanti. Poiché non sono disponibili studi adeguati sulla riproduzione umana per l'uso di glucocorticoidi, questo farmaco deve essere somministrato alle madri che allattano solo se il beneficio della terapia supera il potenziale rischio per il bambino.

Lidocaina

La lidocaina è escreta nel latte materno.

Metilprednisolone acetato con lidocaina:

Questo medicinale deve essere somministrato alle madri che allattano solo se i benefici della terapia sono superiori ai rischi potenziali per il neonato.

Nelle donne in stato di gravidanza e nelle donne che allattano al seno il medicinale va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

LIDODEPOMEDROL contiene alcool benzilico come conservante. (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto dei corticosteroidi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari non è stato valutato in modo sistematico.

Qualora con l'uso di glucocorticoidi si manifestassero euforia o turbe dell'umore è opportuno evitare tali attività. In seguito al trattamento con corticosteroidi possono comparire effetti indesiderati come capogiri, vertigini, disturbi visivi e affaticamento. I pazienti che presentano questi sintomi non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con metilprednisolone e lidocaina sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

A. Reazioni avverse ai medicinali che si verificano con il metilprednisolone acetato

<i>MedDRA (v15)</i>	Frequenza	Effetti indesiderati
Classe organica sistemica		
<i>Infezioni e infestazioni</i>	<i>Non nota</i>	Infezione opportunistica, infezione, peritonite ^c
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Non nota</i>	Leucocitosi
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Non nota</i>	Ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattica, reazione anafilattoide
<i>Patologie endocrine</i>	<i>Non nota</i>	Aspetto cushingoide, ipopituitarismo, sindrome da sospensione di steroidi

<i>MedDRA (v15)</i>	Frequenza	Effetti indesiderati
Classe organica sistemica		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Non nota</i>	Acidosi metabolica, ritenzione di sodio; ritenzione di liquidi; alterata tolleranza al glucosio; aumento del fabbisogno di insulina (o ipoglicemizzanti orali) in diabetici ^a Alcalosi ipokaliemica; dislipidemia, lipomatosi, aumento dell'appetito (che può dar luogo a aumento di peso)
<i>Disturbi psichiatrici</i>	<i>Non nota</i>	Disturbi affettivi (compresi umore depresso, umore euforico, labilità affettiva, dipendenza da farmaci, ideazione suicidaria); disturbi psicotici (compresi mania, delirio, allucinazione e schizofrenia): disturbo mentale, cambiamenti della personalità, stato confusionale; ansia, sbalzi di umore; comportamento anormale; insonnia, irritabilità.
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Non nota</i>	Lipomatosi epidurale, pressione endocranica aumentata (con papilledema [ipertensione intracranica benigna]); convulsioni; amnesia; disturbi cognitivi; capogiri; cefalea
<i>Patologie dell'occhio</i>	<i>Non nota</i>	Cataratta; glaucoma, corioretinopatia, esoftalmo, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4.).
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	<i>Non nota</i>	Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	<i>Non nota</i>	Insufficienza cardiaca congestizia (in pazienti predisposti)
<i>Patologie vascolari</i>	<i>Non nota</i>	Ipertensione, trombosi, ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Non nota</i>	Embolia polmonare, singhiozzo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Non nota</i>	Ulcera peptica ^b , perforazione intestinale; emorragia gastrica; pancreatite; esofagite ulcerativa; esofagite; distensione addominale, dolore addominale; diarrea; dispepsia; nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Non nota</i>	Ecchimosi; acne; angioedema; irsutismo, petecchie; atrofia della cute; eritema; iperidrosi, strie della cute; eruzione cutanea; prurito; orticaria; iperpigmentazione o ipopigmentazione della cute

<i>MedDRA (v15)</i>	Frequenza	Effetti indesiderati
Classe organica sistemica		
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	<i>Non nota</i>	Debolezza muscolare, ritardo di crescita; osteoporosi, mialgia, miopatia; atrofia muscolare; osteonecrosi; frattura patologica; artropatia neuropatica, artralgia
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	<i>Non nota</i>	Mestruazioni irregolari
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Non nota</i>	Difficoltà di cicatrizzazione; edema periferico, ascesso sterile, reazione al sito di iniezione, affaticamento, malessere
<i>Esami diagnostici</i>	<i>Non nota</i>	Diminuzione dei livelli di potassio nel sangue, aumento della pressione intraoculare; diminuita tolleranza ai carboidrati; aumento di calcio nelle urine; aumento della alanina amminotransferasi; aumento della aspartato amminotransferasi; aumento della fosfatasi alcalina ematica; aumento dell'urea ematica, soppressione delle reazioni ai test cutanei ^a
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	<i>Non nota</i>	Frattura vertebrale compressiva, rottura di tendine

^a Non termine MedDRA preferito

^b Perforazione dell'ulcera peptica ed emorragia dell'ulcera peptica

^c La peritonite può essere il segno o sintomo primario della presenza di una patologia gastrointestinale come perforazione, ostruzione o pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse qui di seguito riportate sono state segnalate con le vie di somministrazione controindicate, intratecale/epidurale: aracnoidite, disfunzione gastrointestinale/vescicale, cefalea, meningite, paraparesi/paraplegia, convulsioni, disturbi sensoriali.

Quando somministrato per vie diverse da quelle indicate sono stati riportati anche alterazioni del visus compresa cecità, infiammazioni oculari e perioculari e residui o escare a livello del sito di iniezione (Vedere paragrafo 4.4).

Non è nota la frequenza di queste reazioni avverse.

B. Reazioni avverse ai medicinali che si verificano con la lidocaina:

<i>MedDRA (v15)</i>	Frequenza	Effetti indesiderati
Classe organica sistemica		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Non nota</i>	Reazione anafilattica
<i>Disturbi psichiatrici</i>	<i>Comune</i>	Stato confusionale, umore euforico, ansia

<i>MedDRA (v15)</i>	Frequenza	Effetti indesiderati
Classe organica sistemica		
	<i>Non nota</i>	Nervosismo
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Non nota</i>	Perdita di coscienza; convulsione; ipoestesia; tremore; sonnolenza; capogiro
<i>Patologie dell'occhio</i>	<i>Non nota</i>	Diplopia; visione offuscata
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	<i>Non nota</i>	Tinnito
<i>Patologie cardiache</i>	<i>Non nota</i>	Bradycardia, arresto cardiaco
<i>Patologie vascolari</i>	<i>Comune</i>	Ipotensione
	<i>Non nota</i>	Collasso circolatorio
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Non nota</i>	Arresto respiratorio; depressione respiratoria
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Non nota</i>	Vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Non nota</i>	Lesione della cute; orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	<i>Non nota</i>	Contrazione muscolare
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Comune</i>	Edema; sentire freddo; sentire caldo

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Metilprednisolone

Non sono riportati casi di sovradosaggio acuto con metilprednisolone acetato.

L'impiego di dosi ripetute frequentemente, giornalmente o per diverse volte alla settimana, per un periodo protratto nel tempo può indurre la comparsa di una sindrome cushingoide. Non esiste un antidoto specifico. Il metilprednisolone è dializzabile.

Un sovradosaggio da lidocaina è caratterizzato da segni di tossicità a carico del SNC e del sistema cardiovascolare.

In presenza di convulsioni o depressione e arresto respiratorio, occorre garantire un'adeguata ventilazione con somministrazione di ossigeno. In caso di persistenza delle convulsioni

somministrare anticonvulsivanti (benzodiazepine, barbiturici ad azione rapida). Controllare attentamente la pressione arteriosa.

Lidocaina

Il sovradosaggio con lidocaina può manifestarsi come una stimolazione transitoria del sistema nervoso centrale con i seguenti sintomi iniziali: sbadigli, irrequietezza, vertigini, nausea, vomito, disartria, atassia, disturbi dell'udito e della vista. Con una intossicazione moderata possono verificarsi anche contrazioni e convulsioni. Altri sintomi possono essere cefalea, parestesie, disartria, euforia, ansietà, confusione, disorientamento, allucinazioni e letargia. Questo può essere seguito da perdita di coscienza, depressione respiratoria e coma. In una intossicazione molto grave a causa della ridotta contrattilità miocardica e del ritardo di conduzione dell'impulso, ipotensione e collasso cardiocircolatorio possono essere seguiti da un blocco cardiaco completo e arresto cardiaco. Il trattamento è sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Metilprednisolone, associazioni, codice ATC: H02BX01.

Il metilprednisolone acetato con lidocaina è una sospensione acquosa sterile, contenente metilprednisolone acetato, corticosteroide ad azione ritardo, e il cloridrato di lidocaina, anestetico locale.

Metilprednisolone

Come il cortisolo ed i suoi analoghi sintetici, il metilprednisolone acetato esercita la sua azione a livello locale inibendo la reazione infiammatoria, sia essa d'origine meccanica, chimica o immunologica. Il metilprednisolone è un potente anti-infiammatorio steroideo. Ha una maggiore potenza anti-infiammatoria rispetto al prednisolone e una minore tendenza rispetto al prednisolone di indurre ritenzione di sodio e acqua.

Lidocaina

La lidocaina cloridrato è un potente anestetico locale, che blocca reversibilmente la conduzione nervosa nei pressi del sito di applicazione o di iniezione.

Le attività farmacologiche antiaritmiche dei suoi metaboliti mono metil glicina xylidide e glicina xylidide sono simili ma meno potenti di quelle di lidocaina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi sulla farmacocinetica del medicinale in combinazione di metilprednisolone e lidocaina, comunque i dati forniti derivano dagli studi di farmacocinetica condotti con i singoli componenti del medicinale.

Assorbimento

Metilprednisolone

Uno studio interno su 8 volontari ha valutato la farmacocinetica di una dose singola di 40 mg intramuscolare di metilprednisolone acetato. Entro una media di $7,25 \pm 1,04$ ore è stato osservato un

picco plasmatico medio di $14,8 \pm 8,6$ ng/ml; l'area media sotto la curva (AUC) era di $1.354,2 \pm 424,1$ ng/mL/ora (Giorno 1-21).

È stato osservato un picco di concentrazione di 178,9 nmol/l dopo 2-12 ore dalla somministrazione intra-articolare di 40 mg.

Lidocaina

La farmacocinetica della lidocaina dopo assorbimento intrasinoviale è stata valutata nell'ambito di studi clinici in pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio nei quali lidocaina è stata impiegata in associazione a epinefrina e in condizioni di lavaggio continuo. I valori di C_{max} nel siero sono risultati pari a 2,18 µg/ml a 1 ora dalla somministrazione di lidocaina alla dose di 7 mg/kg. Altri valori sierici di C_{max} sono stati 0,69 µg/ml in 5 minuti e 0,278 µg/ml a 2 ore, dopo somministrazione rispettivamente di 25 ml di lidocaina 1% e 20 ml di lidocaina 1,5%.

Non sono disponibili dati farmacocinetici di lidocaina per effetto locale dopo somministrazione intra-bursale e nelle cisti.

Distribuzione

Metilprednisolone

Il metilprednisolone è ampiamente distribuito nei tessuti, attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica e la placenta ed è escreto nel latte materno. Il volume di distribuzione apparente è di circa 1,4 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche del metilprednisolone nell'uomo è circa il 77%.

Lidocaina

Il legame alle proteine plasmatiche della lidocaina è dipendente dalla concentrazione, e diminuisce all'aumentare della concentrazione. Alle concentrazioni da 1 a 5 µg/mL, il 60-80% della lidocaina è legato alle proteine. Il legame dipende anche dalla concentrazione plasmatica della α1-glicoproteina acida.

La lidocaina ha un volume di distribuzione allo stato stazionario di 91 L.

La lidocaina attraversa rapidamente la placenta, e l'equilibrio di concentrazione di farmaco non legato viene rapidamente raggiunto. Il grado di legame alle proteine plasmatiche nel feto è inferiore rispetto alla madre, che risulta in una minore concentrazione plasmatica totale nel feto.

Biotrasformazione

Metilprednisolone

Il metilprednisolone acetato è idrolizzato dalle colinesterasi sieriche ed è metabolizzato e inattivato principalmente a livello epatico. I maggiori metaboliti inattivi sono il 20 beta-idrossi-metilprednisolone e il 20 alfa-idrossi-metilprednisolone. Il metabolismo nel fegato avviene principalmente attraverso CYP3A4 (Per l'elenco delle interazioni farmacologiche in base al metabolismo mediato da CYP3A4, vedere paragrafo 4.5).

Come molti substrati di CYP3A4, il metilprednisolone può essere un substrato anche della p-glicoproteina, una proteina di tipo ABC (cassetta che lega l'ATP) responsabile del trasporto di sostanze che ne influenza la distribuzione nei tessuti e l'interazione con altri medicinali modulati da P-glicoproteina.

Lidocaina

La lidocaina è metabolizzata principalmente dal fegato. I principali metaboliti della lidocaina sono mono etil glicina xilidide, glicina-xylidide, 2,6-dimetilanilina, e 4-idrossi-2,6-dimetilanilina. Si ritiene che la N-dealchilazione della monoetilglicinaxilidide è mediato sia da CYP1A2 che dal

CYP3A4. Il metabolita 2,6-dimetilammina è convertito a 4-idrossi-2,6-dimetilammina dal CYP2A6 e dal CYP2E1.

Eliminazione

Metilprednisolone

L'emivita di eliminazione del metilprednisolone è compresa tra 1,8 e 5,2 ore. La clearance totale è circa 5-6 ml/min/kg. La clearance di metilprednisolone è alterata dalla somministrazione concomitante di troleandomicina, eritromicina, rifampicina, anticonvulsivanti e teofillina. Nell'insufficienza renale non è necessario alcun adattamento del dosaggio; il metilprednisolone è emodializzabile. L'escrezione avviene attraverso l'emuntorio renale e la bile.

Lidocaina

La lidocaina è metabolizzata principalmente a livello epatico e viene escreta attraverso l'emuntorio renale. Approssimativamente il 90% della lidocaina somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti.

La clearance della lidocaina nel plasma dopo somministrazione endovenosa in bolo è 9-10 ml/min/kg.

L'emivita di eliminazione della lidocaina in seguito a iniezione endovenosa in bolo è in genere da 1,5 a 2 ore.

Mono metil glicina xylidide ha una emivita di circa 2,3 ore e glicina xilidide ha una emivita di circa 10 ore e può accumularsi dopo somministrazione a lungo termine.

Meno del 10% di lidocaina viene escreto immodificato dai reni. Circa il 73% di lidocaina compare nelle urine come metabolita 4 idrossi-2,6-dimetilanilina.

Popolazioni speciali

Metilprednisolone

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica per il metilprednisolone in popolazioni speciali.

Lidocaina

Compromissione epatica

Dopo somministrazione endovenosa, l'emivita della lidocaina è circa 3 volte maggiore in pazienti con insufficienza epatica. Non sono disponibili dati di farmacocinetica della lidocaina dopo somministrazione per effetto locale intra-articolare, intra-bursale e nelle cisti in pazienti con compromissione epatica.

Compromissione renale

Una compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) non influenza la farmacocinetica della lidocaina, ma può aumentare l'accumulo del metabolita glicina xilidide a seguito di somministrazione endovenosa.

Tuttavia, la clearance della lidocaina si riduce di circa la metà e la sua emivita è quasi raddoppiata con un maggiore accumulo del metabolita di glicina xilidide in pazienti con insufficienza renale grave (CLcr <30 ml/min).

Nei pazienti in emodialisi che ricevono una dose endovenosa di lidocaina, la farmacocinetica della lidocaina e del suo principale metabolita mono etil glicina xylidide non sono alterate in modo significativo.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica della lidocaina dopo somministrazione intra-articolare, intra-bursale e nelle cisti per effetto locale in pazienti con compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Metilprednisolone

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute non sono stati identificati rischi imprevisti. Le tossicità osservate negli studi su somministrazioni ripetute sono quelle previste in caso di esposizione continua a corticosteroidi esogeni.

Carcinogenesi:

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con metilprednisolone sui roditori. Risultati variabili sono stati ottenuti con altri glucocorticoidi testati per cancerogenicità nei topi e nei ratti. Tuttavia, dati pubblicati indicano che nei ratti maschi la somministrazione per via orale, nell'acqua da bere, di numerosi glucocorticoidi correlati, compresi budesonide, prednisolone e triamcinolone acetone, può aumentare l'incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari. Questi effetti cancerogeni si sono verificati a dosi più basse rispetto alle dosi cliniche abituali espresse in mg/m².

Mutagenesi:

Non sono stati effettuati studi di genotossicità con metilprednisolone. Tuttavia, il metilprednisolone sulfonato, che ha una struttura simile al metilprednisolone, non ha avuto effetti mutagenici con e senza attivazione metabolica nella *Salmonella typhimurium* a concentrazioni di 250-2.000 µg/piastra o in un test di mutazione genica su cellule di mammifero utilizzando cellule ovariche di criceto cinese a concentrazioni di 2.000-10.000 µg/mL. Il metilprednisolone sulfonato non ha indotto sintesi del DNA inattesa negli epatociti primari di ratto a 5-1.000 µg/mL. Inoltre, una revisione dei dati pubblicati indica che il prednisolone farnesilato (PNF), che ha una struttura simile al metilprednisolone, non ha avuto effetti mutagenici con e senza attivazione metabolica nei ceppi di *Salmonella typhimurium* ed *Escherichia coli* a concentrazioni di 312-5.000 µg/piastra. Tuttavia, in una linea cellulare di fibroblasti di criceto cinese, il PNF ha prodotto un lieve aumento dell'incidenza di aberrazioni cromosomiche strutturali con attivazione metabolica alla concentrazione massima testata di 1.500 µg/mL.

Tossicità riproduttiva:

I corticosteroidi hanno dimostrato una riduzione della fertilità quando somministrati ai ratti (vedere paragrafo 4.6). Ratti maschi a cui è stato somministrato corticosterone alle dosi di 0, 10 e 25 mg/kg/die tramite iniezione sottocutanea una volta al giorno per 6 settimane sono stati accoppiati a femmine non trattate. La dose massima è stata ridotta a 20 mg/kg/die dopo il Giorno 15. È stata osservata una ridotta secrezione gelatinosa, probabilmente dovuta alla diminuzione di peso delle ghiandole accessorie. Il numero di impianti e feti vivi era ridotto.

Teratogenesi:

I corticosteroidi hanno dimostrato di essere teratogeni in molte specie quando somministrati a dosi equivalenti alla dose umana. Negli studi sulla riproduzione animale è stato osservato che i glucocorticoidi come il metilprednisolone aumentano l'incidenza di malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche, difetti cardiovascolari, idrocefalo, anomalie del sistema nervoso centrale), letalità embrio-fetale (ad esempio aumento dei riassorbimenti) e ritardo di crescita fetale (vedere paragrafo 4.6).

Lidocaina

Carcinogenesi:

Non sono stati condotti studi a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno della lidocaina.

Uno studio di cancerogenicità a 2 anni effettuato con il metabolita 2,6-xilidina in ratti ha mostrato un aumento dose-relato dell'incidenza di adenoma nella cavità nasale, rhabdomyosarcoma e tumori maligni misti della cavità nasale, fibroma sottocutanei e fibrosarcoma.

Mutagenesi:

Sono stati condotti studi di genotossicità con la lidocaina e i suoi metaboliti. Il saggio di mutagenesi sulla Salmonella (ceppi di Salmonella typhimurium TA100, TA98 e TA1538 con 1, 10, 100 e 500 mg/piastra), con o senza attivazione metabolica, con lidocaina e i suoi metaboliti mono-etil-glicina-xilidina, N-idrossilidocaina, N-idrossi-mono-etilglicina-xilidina, 2,6-xilidina, 2,6-dimetil fenil idrossilammina, non ha rivelato alcuna attività mutagenica. Ulteriori test di mutagenicità effettuati con il metabolita 2,6-xilidina hanno dimostrato che il metabolita è un agente mutageno in vitro e ha caratteristiche genotossiche in vivo.

Tossicità riproduttiva e teratogenesi:

È stato condotto uno studio su ratti maschi e femmine a cui sono stati somministrati per via orale 30 mg di lidocaina per kg di peso corporeo al giorno per 8 mesi. Durante tale periodo, sono stati eseguiti tre accoppiamenti e analizzati i parametri riproduttivi per ogni gestazione e anche lo sviluppo della prole fino allo svezzamento. Non sono stati rilevati effetti tossici.

Metilprednisolone più lidocaina

In uno studio di tossicità acuta su topi albini il valore di DL50 della lidocaina in monoterapia, somministrata per via intraperitoneale è risultato di $126 \pm 4,6$ mg/kg. Il pretrattamento di questi topi con metilprednisolone a dosi fino a 0,5 mg/kg non ha modificato in modo significativo la tossicità acuta della lidocaina.

Uno studio sull'irritazione intra-articolare acuta condotto su conigli albini usando 0,25 ml di metilprednisolone acetato e lidocaina idrocloruro, metilprednisolone acetato in monoterapia o soluzione fisiologica per quattro giorni dopo l'iniezione di una di queste sostanze non ha evidenziato anomalie significative del liquido sinoviale, delle membrane sinoviali o delle superfici articolari delle articolazioni interessate.

Uno studio condotto nei ratti della durata di sei settimane con l'obiettivo di caratterizzare la tossicità subacuta della somministrazione sistemica di una combinazione di metilprednisolone acetato e lidocaina non ha fornito dati diversi da quelli attribuibili alla quantità di glucocorticoide presente nel prodotto; negli animali non sono state riscontrate alterazioni istologiche che non potevano essere attribuite al trattamento con metilprednisolone o lidocaina in monoterapia.

Cancerogenesi:

Non sono stati condotti studi a lungo termine per valutare il potenziale carcinogeno.

Mutagenesi:

Non sono stati condotti studi di genotossicità con la combinazione di metilprednisolone e lidocaina (per la genotossicità dei singoli medicinali, vedere sopra).

Tossicità riproduttiva e teratogenesi:

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva con la combinazione di metilprednisolone e lidocaina (per il potenziale teratogeno dei singoli medicinali, vedere sopra).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 3350, **sodio** cloruro, **sodio** idrossido, **alcool benzilico** (E1519), acido cloridrico, miristil gamma picolinio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il metilprednisolone acetato è incompatibile in soluzione con diversi farmaci. La compatibilità infatti dipende da vari fattori quali, ad esempio, la concentrazione dei farmaci, il pH della soluzione e la temperatura. Pertanto, è consigliabile non diluire e non mescolare LIDODEPOMEDROL con altre soluzioni.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro neutro chiuso da un tappo di gomma.

LIDODEPOMEDROL - 1 flaconcino da 1 ml - 3 flaconcini da 1 ml - 1 flaconcino da 2 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Prima di somministrare il preparato deve essere ispezionato visivamente il contenuto del flaconcino per escludere la presenza di particelle o l'alterazione del colore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LIDODEPOMEDROL

“40 mg/ml + 10 mg/ml sospensione iniettabile”²²-²²- 1 flaconcino da 1 ml, AIC 042860015

“40 mg/ml + 10 mg/ml sospensione iniettabile”²²-²²- 3 flaconcini da 1 ml, AIC 042860027

“40 mg/ml + 10 mg/ml sospensione iniettabile”²²-²²- 1 flaconcino da 2 ml, AIC 042860039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 luglio 1982 / 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco