

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20040381

Разрешение № 86/МКМР-61478

25-01-2023

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Депо-Медрол с Лидокаин 40 mg/ml + 10 mg/ml инжекционна супензия  
Depo-Medrol with Lidocaine 40 mg/ml + 10 mg/ml suspension for injection

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 ml инжекционна супензия съдържа 40 mg метилпреднизолонов ацетат (methylprednisolone acetate), еквивалентен на 40 mg метилпреднизолон, и 10 mg лидокайнов хидрохлоридmonoхидрат (lidocaine hydrochloride monohydrate), еквивалентен на 10 mg лидокайн.

2 ml инжекционна супензия съдържат 80 mg метилпреднизолонов ацетат (methylprednisolone acetate), еквивалентен на 80 mg метилпреднизолон, и 20 mg лидокайнов хидрохлорид monoхидрат (lidocaine hydrochloride monohydrate), еквивалентен на 20 mg лидокайн.

**Помощно вещество с известно действие**

Депо-Медрол с Лидокаин съдържа 8,7 mg бензилов алкохол във всеки флакон от 1 ml и 17,4 mg бензилов алкохол във всеки флакон от 2 ml, които са еквивалентни на 8,7 mg/ml бензилов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционна супензия.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

**За вътреставно или мекотъканно приложение (включително околоствино и интрабурсално)**

Депо-Медрол с Лидокаин е показан като допълнителна терапия за краткосрочно локално приложение (за преодоляване на оствър епизод или екзацербация) при:

- Синовит при остеоартрит
- Епикондилит
- Ревматоиден артрит
- Оствър неспецифичен тендосиновит
- Оствър и подостър бурсит
- Посттравматичен остеоартрит
- Оствър подагрозен артрит

Депо-Медрол с Лидокаин може също да бъде полезен при кистични тумори на апоневрозите или сухожилията (гангилиони).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Поради възможните физични несъвместимости инжекционната супензия Депо-Медрол с Лидокаин не трябва да бъде разреждана или смесвана с други разтвори. Парентералните



лекарства трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на отделни частици или обезцветяване преди приложение, винаги когато лекарството и опаковката го позволяват.

### Приложение за постигане на локален ефект

Лечението с Депо-Медрол с Лидокаин не отменя необходимостта от прилагане на обичайните мерки. Въпреки че този метод на лечение ще облекчи симптоматиката, той в никакъв случай не води до излекуване и хормонът не въздейства върху причината за възпалението.

#### 1. Ревматоиден артрит и остеоартрит

Дозата метилпреднизолон за вътреставно приложение зависи от размера на ставата и варира в зависимост от тежестта на състоянието при конкретния пациент. В хронични случаи инжекциите могат да бъдат повторени през интервали от една до пет или повече седмици, в зависимост от степента на облекчението, получено от първата инжекция.

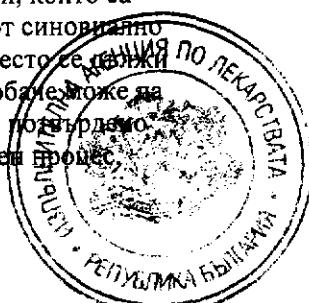
Дозите метилпреднизолон в следващата таблица са ориентировъчни:

**Таблица 1: Общо ръководство за дозиране на метилпреднизолон**

Размер на ставата	Пример	Диапазон на дозировката на метилпреднизолон
Голяма	Коленни Глезенни Раменни	20-80 mg
Средна	Лакътни Гривнени	10-40 mg
Малка	Метакарпофалангеални Интерфалангеални Стерноклавикуларни Акромиоклавикуларни	4-10 mg

**Процедура:** Преди извършване на вътреставната инжекция се препоръчва запознаване с анатомията на засегнатата става. За получаване на пълен противовъзпалителен ефект е важно инжекцията да се направи в синовиалното пространство. При спазване на същата стерилна техника, както при извършване на лумбална пункция, стерилна игла (съченена със суза спринцовка) с дебелина от 20 до 24 G се вкарва бързо в синовиалната кухина. Аспирацията само на няколко капки ставна течност доказва, че иглата е достигнала до ставното пространство. За всяка става мястото на инжектиране се определя от мястото, където синовиалното пространство е разположено най-близо до повърхността и което е свободно от големи кръвоносни съдове и нерви. Без да се сменя мястото на иглата аспирационната спринцовка се отстранява и се замества от втора спринцовка, съдържаща необходимото количество Депо-Медрол с Лидокаин. След това буталото се изтегля леко навън с цел аспириране на синовиална течност и проверка дали иглата все още е в синовиалното пространство. След инжектиране ставата се раздвижва внимателно няколко пъти с цел да бъде подпомогнато смесването на синовиалната течност със супензията. Мястото се покрива с лека стерилна превръзка.

Подходящи места за вътреставно инжектиране са коленните, глезенните, гривнените, лакътните, раменните, фалангеалните и тазобедрените стави. Тъй като понякога проникването в тазобедрената става е затруднено, това налага да се вземат предпазни мерки за избягване на големите кръвоносни съдове в тази област. Неподходящи за инжектиране са стави, които са анатомично недостъпни като тези на гръбначния стълб и тези, които са лишени от синовиално пространство, като например сакроилиачните стави. Неуспешното лечение най-често се дължи на неуспешно проникване във вътреставното пространство, неуспешно лечение обаче може да се получи независимо от правилното инжектиране в синовиалното пространство, подвърдено чрез аспириране на течност. Локалното лечение не повлиява подлежащия болестен процес.



поради което, винаги когато това е възможно, трябва да бъде прилагано комплексно лечение, включително физиотерапия и ортопедична корекция.

След вътреставно кортикоидно лечение трябва да се вземат мерки за избягване на прекалено натоварване на ставите, при които е постигнато симптоматично подобреие. Пренебрегването на тези мерки може да доведе до влошаване на състоянието на ставата, значително надхвърлящо благоприятните ефекти на кортикоидното лечение.

Нестабилни стави не трябва да бъдат инжектирани. Повторните вътреставни инжекции могат в някои случаи да доведат до нестабилност на ставата. В някои случаи е необходимо рентгеново проследяване с цел установяване на влошаване.

## **2. Бурсит**

Полето около мястото на инжектиране се дезинфекцира и се прилага локална анестезия, когато е необходима. В бурсата се вкарва съчленена със суха спринцовка игла с дебелина от 20 до 24 G, след което се прави аспирация на течност. Иглата се оставя на място и аспирационната спринцовка се сменя с малка спринцовка, съдържаща необходимата доза. След инжекцията иглата се изтегля и на мястото се поставя лека превръзка.

## **3. Други: ганглион, тендинит, епикондилит**

При лечение на състояния като тендинит или тендосиновит трябва да се внимава, след прилагане на подходящ антисептик върху кожата, сусpenзията да бъде инжектирана по-скоро във влагалището на сухожилието, отколкото в самото сухожилие. Сухожилието може да бъде палпирano лесно в изпънато положение. При лечение на състояния като епикондилит зоната на най-изразена болезненост трябва да бъде маркирана точно и сусpenзията да се инфильтрира в очертаното поле. При ганглиони на сухожилните влагалища сусpenзията се инжектира директно в кистичното образувание. В много случаи еднократното инжектиране предизвика забележимо намаляване на размера на кистичния тумор и може да доведе до изчезването му.

Дозата при лечение на различните заболявания на сухожилните и бурсални структури, изброени по-горе, зависи от конкретното състояние и варира от 4 до 30 mg. При рецидивиращи или хронични състояния може да са необходими повторни инжекции.

Ако се използват флакони за многократна употреба, трябва да се обърне специално внимание на мерките за предотвратяване на контаминация на съдържимото (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Трябва да бъдат спазвани обичайните мерки за стерилност при всяко инжектиране.

## **Педиатрична популация**

При деца препоръчителната доза трябва да бъде намалена, като се съобрази по-скоро с тежестта на състоянието, отколкото да се придържа стриктно към определената доза за възрастта и теглото на детето.

## **4.3 Противопоказания**

Депо-Медрол с Лидокаин е противопоказан

- при пациенти със системни гъбични инфекции
- при пациенти с известна свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- при пациенти с известна свръхчувствителност към локални анестетици от амиден тип
- за употреба чрез интратекално приложение
- за употреба чрез епидурално приложение
- за употреба чрез вътресъдово (напр. интравенозно) приложение
- за употреба чрез интрамускулно приложение



Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикоステроиди.

Не трябва да се прилага при преждевременно родени и новородени (вж. точка 4.4).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Този продукт съдържа бензилов алкохол, който е потенциално токсичен, ако се приложи локално в нервна тъкан (вж. също точка 4.4 „Информация за помощните вещества“).

Многократната употреба на Депо-Медрол с Лидокаин от един-единствен флакон изисква специални предпазни мерки, за да се избегне контаминация. Въпреки че първоначално флаконите са стерилни, многократното им използване може да доведе до замърсяване, освен ако не се спазва строга асептична техника. Необходимо е да се вземат предпазни мерки, като например да се употребяват еднократни стерилни спринцовки и игли.

Кортикостероидните кристали потискат възпалителните реакции в дермата, но присъствието им там може да предизвика дезинтеграция на клетъчните елементи и физикохимични промени в основната субстанция на съединителната тъкан. Рядко възникващите в резултат на това кожни и/или подкожни промени може да доведат до образуване на вдълбнатини по кожата на мястото на инжеектиране. Степента на изразеност на тази реакция варира в зависимост от количеството на инжеектирания кортикостероид. Регенерацията обикновено е пълна и настъпва в рамките на няколко месеца или след като всички кортикоидни кристали се абсорбирам.

За да се намали до минимум рисъкът от атрофия на кожата и подкожната тъкан, е необходимо да се вземат мерки да не бъдат надхвърляни препоръчителните инжекционни дози. Винаги, когато това е възможно, трябва да се прилагат многократни малки по обем апликации в областта на лезията. Техниката на вътреставно инжеектиране трябва да включва предпазни мерки за избягване на инжеектиране или преминаване на лекарството в дермата.

Депо-Медрол с Лидокаин не трябва да бъде приложен по никакви други пътища освен тези, изброени в точка 4.1. Изключително важно е по време на приложението на Депо-Медрол с Лидокаин да се използва подходяща техника и да се подходи внимателно, за да се осигури правилно поставяне на лекарството.

Има съобщения за тежки медицински събития във връзка с интратекалния/епидуралния път на въвеждане (вж. точка 4.8). Трябва да се вземат подходящи мерки за избягване на вътресъдово или интрамускулно инжеектиране (вж. точка 4.9 „Предозиране“).

Ако се използват флакони за многократна употреба, трябва да се обръне специално внимание на мерките за предотвратяване на контаминация на съдържимото. Има данни, че бензалкониевият хлорид не е подходящ антисептик за стерилизиране на флакони за многократна употреба. За почистване на горната част на флакона преди изтегляне на съдържимо се препоръчва разтвор на повидон-йод или подобен продукт (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

#### **Специални предпазни мерки при употреба на лидокаин за локална анестезия**

Трябва да има налични условия за извършване на ресусцитация, когато се прилагат местни анестетици, като лидокаин, съдържащ се в метилпреднизолон с лидокаин инжекционен разтвор. Определени процедури с локални анестетици може да са свързани със сериозни нежелани реакции, независимо от използвания локален анестетик, и обикновено са резултат на повишени плазмени концентрации поради случайна интраваскуларна инжекция, прекомерна доза или бързо абсорбиране от области с множество съдове, или може да възникнат от свръхчувствителност, идиосинкразия или понижена поносимост от страна на пациент. Системната токсичност главно засяга централната нервна система и/или сърдечно-съдовата система (вж. точки 4.8 и 4.9).



Както при други локални анестетици, лидокаин трябва да се използва с повищено внимание при пациенти с епилепсия, миастения гравис, сърдечни проводни нарушения, застойна сърдечна недостатъчност, хиповолемия и брадикардия. При педиатрични пациенти и такива в старческа възраст или в изтощено състояние са необходими по-малки дози, пропорционални на възрастта и физическото състояние.

**Следните допълнителни предпазни мерки се отнасят за парентералните кортикоステроиди.**  
Интрасиновиалното инжектиране на кортикостероид може да предизвика както локални, така и системни ефекти. Ако се цели да се постигне устойчив системен ефект чрез парентерална кортикостероидна терапия, трябва да се използва обикновен Депо-Медрол.

Необходимо е съответно изследване на вътреставната течност, за да се изключи септичен процес. Значително засилване на болката, придружено от локално подуване, допълнително ограничаване на движенията на ставата, фебрилитет и общо неразположение, насочват към септичен артрит. При настъпване на това усложнение и потвърждаване на диагнозата сепсис трябва да бъде назначено адекватно антимикробно лечение.

Локалното инжектиране на стероид в стави с предшестваща инфекция трябва да се избягва.

Кортикостероидите не трябва да бъдат инжектирани в нестабилни стави.

Необходима е стерилна техника за избягване на инфекции или контаминация.

#### **Имуносупресивни ефекти/повищена чувствителност към инфекции**

Кортикостероидите могат да увеличат чувствителността спрямо инфекции, да маскират някои белези на инфекция и в хода на приложението им е възможна поява на нови инфекции. При употреба на кортикостероидите съществува риск от намаляване на резистентността на организма и невъзможност за ограничаване на инфекцията. Употреба на кортикостероиди като монотерапия или в комбинация с други имуносупресивни средства, които засягат клетъчния имунитет, хуморалния имунитет или функцията на неутрофилите, може да е свързана с появата на инфекции от всякакви патогени, включително вирусни, бактериални, микотични, протозойни или хелминтни организми, с всякаква телесна локализация. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат тежки и понякога фатални. С увеличаване на дозата на кортикостероидите честотата на инфекционните усложнения също нараства. При наличие на остра инфекция кортикостероидите не трябва да се прилагат вътреставно, интрабурсално или вътресухожилно за постигане на локален ефект.

Индивиди, приемащи лекарства, които потискат имунната система, са по-чувствителни към инфекции от здравите индивиди. Например варицела и морбили могат да имат по-тежки и дори фатални последствия при деца без имунитет или при възрастни на кортикостероидно лечение.

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикостероиди. Убити или инактивирани ваксини могат да бъдат прилагани при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикостероиди; но отговорът към такива ваксини може да бъде намален. Показаните имунизации могат да бъдат направени при пациенти, получаващи кортикостероиди в дози по-ниски от имуносупресивните.

При показания за кортикостероиди при пациенти с латентна туберкулоза или туберкулинова реактивност е необходимо внимателно проследяване, тъй като може да настъпи реактивиране на заболяването. При продължително кортикостероидно лечение тези пациенти трябва да получават химиопрофилактика.

При пациенти, получаващи кортикостероидна терапия, са описани случаи на саркоматозни лекарства. Спиралието на кортикостероидите може да доведе до клинична ремисия.



Ролята на кортикоидите при септичен шок е противоречива, като ранните проучвания съобщават както за благоприятни, така и за неблагоприятни ефекти. По-скорошни данни предполагат, че допълващата терапия с кортикоиди е благоприятна за пациенти с установен септичен шок, при които е наблюдавана надбъречна недостатъчност. Въпреки това рутинната им употреба при септичен шок не е препоръчителна. Системен обзор на прилагането на кратък курс с високи дози кортикоиди не подкрепя употребата им. Въпреки това мета-анализи и обзор предполагат, че по-дълги курсове (5-11 дни) с кортикоиди в ниски дози могат да понижат смъртността, особено при пациенти със зависим от вазопресори септичен шок.

### **Ефекти върху имунната система**

Могат да настъпят алергични реакции. Поради това, че са наблюдавани редки случаи на кожни реакции и анафилактични/анафилактоидни реакции при пациенти, получаващи кортикоидно лечение, трябва да бъдат предприети съответните предпазни мерки преди приложение, особено когато пациентът е с анамнеза за алергия към някое лекарство.

### **Ендокринни ефекти**

При пациенти на кортикоидно лечение, подложени на необичаен стрес, е показано повишаване на дозата на бързодействащите кортикоиди преди, по време на и след стресовата ситуация.

Прилагането на фармакологични дози кортикоиди за продължителни периоди може да доведе до супресия на хипоталамо-литуитарно-адреналната система (вторична адренокортикална недостатъчност). Степента и продължителността на предизвиканата адренокортикална недостатъчност може да варира при отделните пациенти и зависи от дозата, честотата, времето на прилагане и продължителността на глюокортикоидната терапия.

След рязко прекратяване на глюокортикоидите може да се появи стероиден синдром на „отнемане“, който изглежда не е свързан с адренокортикалната недостатъчност. Този синдром включва симптоми като: анорексия, гадене, повръщане, съниливост, главоболие, треска, болка в ставите, десквамация, миалгия, загуба на тегло и/или хипотония. Предполага се, че тези ефекти се дължат по-скоро на внезапна промяна в глюокортикоидната концентрация, отколкото на ниски кортикоидни нива.

Глюокортикоидите могат да причинят или да влошат синдром на Къшинг и по тази причина те трябва да се избягват при пациенти с болест на Къшинг.

При пациентите с хипотиреоидизъм се наблюдава усилен ефект на кортикоидите.

### **Метаболизъм и хранене**

Кортикоидите, включително метилпреднизолон, могат да увеличат кръвната захар, да влошат съществуващ диабет и да направят пациентите, получаващи по-продължителна кортикоидна терапия, по-податливи към захарен диабет.

### **Психични ефекти**

При употребата на кортикоиди могат да се появят психични нарушения, вариращи от евфория, безсъние, промени в настроението, промени в личността и тежка депресия до чисто психотични прояви. Също така кортикоидите могат да влошат съществуваща емоционална нестабилност или склонност към психоза.

При употребата на системни стероиди могат да настъпят потенциално тежки психични нежелани лекарствени реакции. Симптомите обикновено се появяват в рамките на няколко дни или седмици след започване на лечението. Повечето реакции отшумяват или след понижаване



на дозата, или след прекратяване на лечението, въпреки че може да е необходимо специфично лечение.

При прекратяване на лечението с кортикоステроиди се съобщава за психични ефекти; честотата на тези реакции е неизвестна. Пациентите/грижещите се за тях трябва да бъдат окуражавани да търсят медицинска помощ при поява на психична симптоматика, особено при подозрения за депресивни състояния или суицидни мисли. На пациентите/грижещите се за тях трябва да бъде обърнато внимание за възможни психични нарушения, които могат да се появят или по време, или веднага след понижаване на дозата/спиране на терапията със системни кортикоステроиди.

#### **Ефекти върху нервната система**

Кортикоステроидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с припадъци.

Кортикоステроидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с миастения гравис (вж. също информацията за миопатия в раздела за мускулно-скелетни ефекти).

Има съобщения за епидурална липоматоза при пациенти, приемащи кортикоステроиди, обикновено при продължителна употреба във високи дози.

#### **Очни ефекти**

При системно и локално приложение на кортикоステроиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офтальмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикоステроиди. Централната серозна хориоретинопатия може да доведе до отлепяване на ретината.

Продължителната употреба на кортикоステроиди може да доведе до задни субкапсуларни катаракти и ядreni катаракти (особено при деца), езофталм или повишено вътречно налягане, което може да доведе до глаукома с възможно увреждане на зрителните нерви и може да улесни възникването на вторични очни инфекции, причинени от гъбички или вируси.

Кортикоステроидите трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти с очна инфекция с херпес симплекс поради опасността от перфорация на корнеята.

#### **Сърдечни ефекти**

Нежеланите реакции на глюокортикоидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония, при прилагане на високи дози и продължителен курс на лечение могат да направят пациентите със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори по-податливи към допълнителни сърдечно-съдови нежелани реакции. Съответно прилагането на кортикоステроиди трябва да става внимателно при такива пациенти и е необходимо да се насочи вниманието към модифициране на риска и допълнително проследяване на сърдечната функция, ако е необходимо.

Системни кортикоステроиди трябва да се използват с повишено внимание и само ако това е абсолютно необходимо в случаи на застойна сърдечна недостатъчност.

#### **Съдови ефекти**

Съобщава се за поява на тромбоза, включително венозен тромбоемболизъм, при лечение с кортикоステроиди. В резултат на това кортикоステроидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, които имат или може да са предразположени към тромбоемболични нарушения.



Кортикоидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с хипертония.

#### **Стомашно-чревни ефекти**

Високи дози кортикоиди могат да предизвикат остръ панкреатит.

Няма универсален консенсус дали кортикоидите сами по себе си предизвикват пептичните язви, установявани по време на лечението; въпреки това глюкокортикоидната терапия може да маскира симптомите на пептична язва, така че перфорация или кръвоизлив могат да настъпят без значима болка. Глюкокортикоидната терапия може да маскира перитонит или други признания и симптоми, свързани със стомашно-чревни нарушения, като перфорация, обструкция или панкреатит. При комбиниране с НСПВС рискът от развитие на стомашно-чревни язви се увеличава.

Кортикоидите трябва да бъдат използвани с повищено внимание при неспецифичен улцерозен колит, ако съществува вероятност за застрашаваща перфорация, абсцес или друг вид пиогенна инфекция. Повищено внимание е необходимо при дивертикулит, свежи чревни анастомози, активна или латентна пептична язва, бъбречна недостатъчност, хипертония, остеопороза и миастения гравис, когато стероиди се използват като основно или допълнително лечение.

#### **Хепатобилиарни ефекти**

Има съобщения за хепатобилиарни нарушения, които могат да бъдат обратими след преустановяване на терапията. По тази причина е необходимо съответно проследяване.

#### **Мускулно-скелетни ефекти**

Съобщава се за остра миопатия при употреба на високи дози кортикоиди, настъпваща най-често при пациенти с разстройства на невромускулната трансмисия (напр. миастения гравис) или при пациенти, получаващи едновременно лечение с антихолинергични средства, като невромускулни блокери (напр. панкурониум). Тази остра миопатия е генерализирана, може да включи очната и дихателна мускулатура и да доведе до квадрипареза. Може да настъпи повишение на креатинкиназата. Клиничното подобреие или възстановяване след спиране на кортикоидите може да изиска седмици или години.

Остеопорозата е честа, но рядко разпознавана нежелана реакция, свързано с дългосрочната употреба на високи дози глюкокортикоиди.

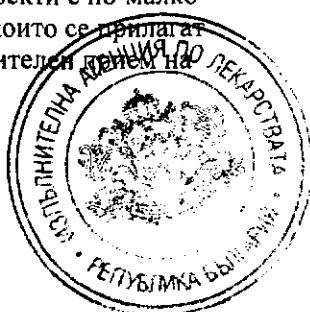
#### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Необходимо е повищено внимание при пациентите със системна склероза, тъй като се наблюдава повищена честота на склеродермична бъбречна криза при лечение с кортикоиди, включително метилпреднизолон.

Кортикоидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

#### **Изследвания**

Средни и високи дози хидрокортизон или кортизон могат да причинят повишаване на кръвното налягане, задръжка на сол и вода и повищена екскреция на калий. Тези ефекти е по-малко вероятно да настъпят при синтетичните производни, освен в случаите, в които се прилагат високи дози. Може да се наложи ограничаване на приема на сол и заместителен прием на калий. Всички кортикоиди повишават екскрецията на калций.



## **Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции**

Системните кортикоステроиди не са показани и следователно не трябва да се използват за лечение на мозъчни травми. Едно многоцентрово проучване е установило повищена смъртност на 2рата седмица и бтия месец след травма при пациенти, на които е приложен метилпреднизолон натриев сукцинат, в сравнение с плацебо. Не е установена причинно-следствена връзка с лечението с метилпреднизолон натриев сукцинат.

### **Други**

Тъй като усложненията от лечението с глюокортикоиди са зависими от големината на дозата и продължителността на лечението, за всеки отделен случай въз основа на отношението полза/рисък трябва да се вземе решение за дозата и продължителността на терапията, както и дали да се използва ежедневна или алтернираща терапия.

Едновременното приложение с CYP3A инхибитори, включително кобицистат-съдържащи продукти, се очаква да повиши риска от системни нежелани реакции. Такава комбинация трябва да се избягва, освен ако ползата надхвърля повишенния рисък от системни кортикоステроидни нежелани реакции, при което пациентите трябва да бъдат проследявани за системни кортикоสเตроидни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Аспирин и нестероидните противовъзпалителни средства трябва да се прилагат внимателно в съчетание с кортикоステроиди.

Съобщава се за феохромоцитомна криза след приложение на системни кортикоステроиди, която може да бъде фатална. Кортикоステроиди трябва да се прилагат на пациенти с подозиран или установен феохромоцитом само след съответна оценка на съотношението полза/рисък.

### **Педиатрична популация**

Растежът и развитието на кърмачета и деца, подложени на продължителна кортикоステроидна терапия, трябва да се проследяват внимателно. Съществува опасност от потискане на растежа при деца, получаващи продължително глюокортикоидно лечение в дневна доза, разделена в няколко приема. Прилагането на такава схема трябва да бъде ограничено до случаите с най-тежки показания.

Кърмачета и деца на продължителна кортикоステроидна терапия са с особено висок рисък от повишено вътречерепно налягане.

Високи дози кортикоステроиди могат да доведат до панкреатит при деца.

### **Информация за помощните вещества**

#### **Бензилов алкохол**

Депо-Медрол с Лидокаин съдържа бензилов алкохол (вж. точка 2). Консервантът бензилов алкохол може да предизвика реакции на свръхчувствителност. Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани събития и смърт при педиатрични пациенти, включително при новородени ("синдром на задушаване"). Независимо че нормалните терапевтични дози от този продукт обикновено доставят количества на бензилов алкохол, които са значително по-ниски от тези, докладвани във връзка със „синдрома на задушаване“, минималното количество бензилов алкохол, при което може да настъпи токсичност, не е известно. Лекарства, съдържащи бензилов алкохол, трябва да се използват при новородени само при необходимост и при липса на алтернативни средства. При преждевременно родени и такива с ниско тегло при раждане вероятността да се разви токсичност може да бъде по-голяма. Лекарства, съдържащи бензилов алкохол, не трябва да се използват за повече от 1 седмица при деца на възраст под 3 години, освен ако не е абсолютно необходимо. Важно е да се има предвид общото количество бензилов алкохол, получен от



всички източници, и високи дози трябва да се използват с повищено внимание и само ако е необходимо, особено при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, както и при бременни или кърмещи жени, поради риска от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

#### *Натрий*

Депо-Медрол с Лидокаин съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всеки флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### **Метилпреднизолон**

Метилпреднизолон е субстрат на цитохром P450 ензимната система (CYP) и основно се метаболизира чрез CYP3A ензимите. CYP3A4 е доминиращият ензим от най-многобройната CYP подгрупа в черния дроб на възрастни хора. Той катализира б $\beta$ -хидроксилирането на стероидите, основният метаболитен етап във фаза I, както за ендогенните, така и за синтетичните кортикоиди. Много други субстанции също са субстрати на CYP3A4, като за някои от тях (както и други лекарства) е установено, че променят глукокортикоидния метаболизъм чрез индукция или инхибиране на CYP3A4 ензима (таблица 2).

CYP3A4 инхибитори – лекарствата, които инхибират CYP3A4 активността обикновено понижават чернодробния клирънс и повишават плазмената концентрация на лекарствата субстрати на CYP3A4, като например метилпреднизолон. В присъствието на CYP3A4 инхибитор може да е необходимо титриране на дозата на метилпреднизолон, за да се избегне стероидна токсичност (таблица 2).

CYP3A4 индуктори – лекарствата, индуциращи активността на CYP3A4, обикновено повишават чернодробния клирънс, което има като резултат понижени плазмени концентрации на лекарствата субстрати на CYP3A4. Съвместното прилагане може да изисква повишаване на дозировката на метилпреднизолон, за да се постигне желаният резултат (таблица 2).

CYP3A4 субстрати – в присъствието на друг субстрат на CYP3A4, чернодробният клирънс на метилпреднизолон може да бъде засегнат, като това налага необходимите корекции в дозировката. Възможно е нежеланите събития, свързани със самостоятелната употреба на двете лекарства, да е по-вероятно да настъпят при съвместното им приложение (таблица 2).

Ефекти, които не са медиирани от CYP3A4 – други взаимодействия и ефекти, които настъпват с метилпреднизолон са описани по-долу (таблица 2).

**Таблица 2: Важни лекарствени взаимодействия или ефекти с метилпреднизолон**

Лекарствен клас или тип - Лекарство или Субстанция	Взаимодействие или ефект
Антибактериални продукти - Изониазид	CYP3A4 инхибитор. В допълнение метилпреднизолон може да увеличи степента на ацетилиране и клирънс на изониазид.
Антибиотици, противотуберкулозни продукти - Рифампицин	CYP3A4 индуктор
Антикоагуланти (перорални)	Ефектът на метилпреднизолон върху пероралните антикоагуланти е вариабилен. Има съобщения за засилени, както и за отслабени ефекти на антикоагуланти при едновременното прилагане с кортикоиди. По тази причина коагулационните показатели трябва да се проследяват, за да се поддържат желаните антикоагулантни ефекти.



<b>Лекарствен клас или тип</b> - Лекарство или Субстанция	<b>Взаимодействие или ефект</b>
Антиконвулсанти - Карбамазепин	CYP3A4 индуктор (и субстрат)
Антиконвулсанти - Фенобарбитал - Фенитоин	CYP3A4 индуктор
Антихолинергични продукти - Невромускулни блокери	<p>Кортикостероидите могат да повлияват ефектите на антихолинергичните продукти.</p> <p>1) При едновременното прилагане на високи дози кортикостероиди и антихолинергични продукти, като например невромускулни блокери, се съобщава за случаи на остра миопатия (за допълнителна информация вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Мускулно-скелетни ефекти).</p> <p>2) При пациенти, приемащи кортикостероиди, се наблюдава антагонизъм на невромускулно блокиращите ефекти на панкуроний и векуруоний. Това взаимодействие може да се очаква при всички компетитивни невромускулни блокери.</p>
Антихолинестеразни продукти	Стероидите може да отслабят ефектите на антихолинестеразните средства при миастения гравис.
Антидиабетни продукти	Кортикостероидите могат да повишат кръвната захар и по тази причина може да се наложи корекция в дозата на антидиабетните лекарства.
Антиеметици - Апрепитант - Фосапрепитант	CYP3A4 инхибитори и субстрати
Противогъбични - Итраконазол - Кетоконазол	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Противовирусни - HIV-протеазни инхибитори	<p>CYP3A4 инхибитори (и субстрати)</p> <p>1) Протеазни инхибитори, като индинавир и ритонавир, могат да повишат плазмените концентрации на кортикостероидите.</p> <p>2) Кортикостероидите може да индуцират метаболизма на HIV-протеазните инхибитори, което да доведе до понижени плазмени концентрации.</p>
Фармакокинетични енхансери - Кобицистат	CYP3A4 инхибитори
Ароматазни инхибитори - Аминоглутетимид	Аминоглутетимид-индуцираната надбъбречна супресия може да утежни ендокринните промени, предизвикани от продължително лечение с глюкокортикоиди.
Блокери на калциевите канали - Дилтиазем	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Контрацептиви (перорални) - Етинилестрадиол/ норетиндрон	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
- Сок от грейпфрут	CYP3A4 инхибитор



<b>Лекарствен клас или тип - Лекарство или Субстанция</b>	<b>Взаимодействие или ефект</b>
Имуносупресори - Циклоспорин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат) 1) Взаимно инхибиране на метаболизма настъпва при едновременно прилагане на циклоспорин и метилпреднизолон, като това може да повиши плазмените концентрации на всяко едно поотделно или на двете лекарства заедно. По тази причина е възможно нежеланите събития, свързани с прилагането на всяко от лекарствата по отделно, да е по-вероятно да настъпят при едновременното им приложение. 2) При едновременното прилагане на метилпреднизолон и циклоспорин има съобщения за гърчове.
Имуносупресори - Циклофосфамид - Такролимус	CYP3A4 субстрат
Макролиди - Кларитромицин - Еритромицин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Макролиди - Тролеандомицин	CYP3A4 инхибитор
НСПВС (нестероидни противвъзпалителни средства) - Високи дози аспирин (ацетилсалицилова киселина)	1) Може да се повиши рисъкът от стомашно-чревно кървене и улцерации при едновременно прилагане на кортикоステроиди и НСПВС. 2) Метилпреднизолон може да повиши клирънса на високи дози аспирин, което може да доведе до понижени серумни нива на салицилатите. Спирането на лечението с метилпреднизолон може да предизвика повишени серумни нива на салицилатите, което би могло да доведе до повишен рисък от салицилатна токсичност.
Продукти, намаляващи количеството на калия	При едновременно прилагане на кортикостероиди с продукти, намаляващи количеството на калия (напр. диуретици), е необходимо пациентите да се проследяват внимателно за развитие на хипокалиемия. Рисъкът от хипокалиемия е повишен също така и при едновременно прилагане на кортикостероиди с амфотерицин B, ксантини или бета2-агонисти.

### **Лидокаин**

Лекарства, които инхибират метаболизма на лидокаин (напр. циметидин), може да предизвикат потенциално токсични плазмени концентрации, когато лидокаин се прилага многократно във високи дози за продължителни периоди от време. Такива взаимодействия нямат клинична значимост по време на краткосрочно лечение с лидокаин в препоръчителните дози. Лидокаин трябва да се използва с повищено внимание при пациенти, получаващи други локални анестетици или клас Ib антиаритмични лекарства, тъй като токсичните ефекти са адитивни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **Бременност**

##### ***Метилпреднизолон***

Някои проучвания при животни показват, че кортикостероидите, приложени на майката, може да предизвикат фетални малформации. Въпреки това, когато са давани на бремезни жени, кортикостероидите изглежда не предизвикват вродени аномалии.



Кортикоидите преминават лесно през плацентата.

Едно ретроспективно проучване открива повищена честота на случаи на новородени с ниско тегло, родени от майки, приемали кортикоиди. При хора рискът от ниско родилно тегло изглежда е дозозависим и може да бъде сведен до минимум чрез прилагане на по-ниски дози кортикоиди.

Кърмачета, родени от майки, които са получавали високи дози кортикоиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и изследвани за белези на надбъбречна недостатъчност, въпреки че неонаталната надбъбречна недостатъчност се среща рядко при кърмачета, които са били изложени на кортикоиди *in utero*.

#### **Лидокаин**

Лидокаин преминава лесно през плацентата.

Употребата на локални анестетици, като лидокаин, по време на раждане може да бъде свързана с нежелани ефекти при майката и плода.

#### ***Метилпреднизолонов ацетат с лидокаин***

Тъй като не са провеждани съответни репродуктивни проучвания с метилпреднизолонов ацетат с лидокаин при хора, този лекарствен продукт трябва да се използва по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/рисък за майката и за плода.

Не са известни ефекти на кортикоидите върху родовата дейност или изгонването на плода.

Наблюдавана е катаракта при кърмачета, родени от майки, които са били лекувани продължително време с кортикоиди по време на бременността.

Депо-Медрол с Лидокаин съдържаベンзилов алкохол като консервант. Бензиловият алкохол може да преминава през плацентата (вж. точка 4.4).

#### **Кърмене**

#### ***Метилпреднизолон***

Кортикоидите се екскретират в кърмата.

Кортикоидите, проникнали в кърмата, могат да потиснат растежа и да наручат ендогенната продукция на глюкокортикоиди при кърмачета.

#### **Лидокаин**

Лидокаин се екскретира в кърмата при хора.

#### ***Метилпреднизолонов ацетат с лидокаин***

Този лекарствен продукт трябва да се използва по време на кърмене само след внимателна оценка на съотношението полза/рисък за майката и за кърмачето.

Депо-Медрол с Лидокаин съдържаベンзилов алкохол като консервант (вж. точка 4.4).



## Фертилитет

Има данни от проучвания при животни, показващи, че кортикоステроидите увреждат фертилитета (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ефектът на кортикоステроидите върху способността за шофиране и работа с машини не е системно проучен.

След лечение с кортикоステроиди са възможни нежелани реакции, като замаяност, световъртеж, зрителни нарушения и умора, както и временно нарушение на подвижността и координацията на движенията може да възникне поради локалния анестетичен ефект на лидокаин. Когато анестезията при амбулаторни пациенти засяга области от тялото, участващи при шофиране или работа с машини, пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват тези дейности до пълно възстановяване на нормалната функция.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции са съобщавани при долупосочените противопоказани пътища на въвеждане: интратекално/епидурално: арахноидит, функционално стомашно-чревно нарушение/нарушена функция на пикочния мехур, главоболие, менингит, парапареза/параплегия, гърчове, сетивни нарушения. Честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Както други локални анестетици, нежеланите реакции при лидокаин са редки и обикновено са резултат на повишени плазмени концентрации поради случайна интраваскуларна инжекция, прекомерна доза или бързо абсорбиране от области с множество съдове, или може да възникнат от свръхчувствителност, идиосинкразия или понижена поносимост от страна на пациента. Системната токсичност главно засяга централната нервна система и/или сърдечно-съдовата система. Неврологичните признания на системна токсичност включват замаяност или световъртеж, нервност, трепор, парестезия около устата, изтръпване на езика, сънливост, конвулсии, кома. Сърдечно-съдовите реакции са потискащи и може да се проявят като хипотония, брадикардия, миокардна депресия, сърдечни аритмии и вероятно сърдечен арест или циркулаторен колапс. Замъглено зрение, диплопия и преходна амавроза може да са признания на лидокаинова токсичност.

<b>Системо-органен клас</b>	<b>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</b>
<b>Инфекции и инфекции</b>	Опортунистична инфекция <sup>c</sup> , инфекция <sup>e</sup> , перитонит <sup>c,e</sup>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Левкоцитоза <sup>c</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	Лекарствена свръхчувствителност, анафилактична реакция, анафилактоидна реакция
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	Къшингоид <sup>c</sup> , хипопитуитаризъм <sup>c</sup> , стероиден абстинентен синдром <sup>e</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Метаболитна ацидоза <sup>e</sup> , задръжка на натрий <sup>e</sup> , задръжка на течности <sup>e</sup> , хипокалиемична алкалоза <sup>e</sup> , дислипидемия <sup>e</sup> , нарушен глюкозен толеранс <sup>e</sup> , повищена нужда от инсулин (или нередовни хипогликемични лекарства при диабетици) <sup>a,e</sup> , лирома <sup>c</sup> (ЛЕКАРСТВАТА ПОДАВЯДА ТЕГЛОТО), повишен апетит (който може да доведе до наддавяне на тегло)



<b>Системо-органен клас</b>	<b>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</b>
<b>Психични нарушения</b>	Афективни разстройства <sup>e</sup> (включително депресия <sup>e</sup> , еуфория, афективна лабилност <sup>e</sup> , лекарствена зависимост <sup>e</sup> , суицидна идеация <sup>e</sup> ), психотични нарушения <sup>e</sup> (включително мания <sup>e</sup> , налудности <sup>e</sup> , халюцинации <sup>e</sup> и шизофрения <sup>e</sup> ), ментално разстройство <sup>e</sup> , личностни промени <sup>e</sup> , объркване, тревожност, промени в настроението <sup>e</sup> , абнормно поведение <sup>e</sup> , безсъние <sup>e</sup> , раздразнителност <sup>e</sup> , нервност <sup>d</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Епидурална липоматоза <sup>e</sup> , повишено интракраниално налягане (с оток на папилата [доброкачествена интракраниална хипертония]) <sup>e</sup> , загуба на съзнание <sup>d</sup> , гърчове, амнезия <sup>e</sup> , когнитивни нарушения <sup>e</sup> , трепор <sup>d</sup> , съниливост <sup>d</sup> , хипоестезия <sup>d</sup> , замаяност, главоболие <sup>e</sup>
<b>Нарушения на очите</b>	Хориоретинопатия <sup>e</sup> , катаракта <sup>e</sup> , глаукома <sup>e</sup> , езофтальм <sup>e</sup> , диплопия <sup>d</sup> , замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Световъртеж <sup>e</sup> , тинитус <sup>d</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b>	Сърдечен арест <sup>d</sup> , сърдечни аритмии <sup>d</sup> , застойна сърдечна недостатъчност (при предразположени пациенти) <sup>e</sup> , брадикардия <sup>d</sup>
<b>Съдови нарушения</b>	Циркулаторен колапс <sup>d</sup> , тромбоза <sup>e</sup> , хипертония <sup>e</sup> , хипотония
<b>Респираторни, гръден и медиастинални нарушения</b>	Респираторен арест <sup>d</sup> , респираторна депресия <sup>d</sup> , белодробен емболизъм <sup>e</sup> , хълцане <sup>e</sup> , бронхоспазъм <sup>d</sup> , диспнея <sup>d</sup>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Пептична язва <sup>b,e</sup> , чревна перфорация <sup>e</sup> , стомашен кръвоизлив <sup>e</sup> , панкреатит <sup>e</sup> , улцерозен езофагит <sup>e</sup> , езофагит <sup>e</sup> , подуване на корема <sup>e</sup> , коремна болка <sup>e</sup> , диария <sup>e</sup> , диспепсия <sup>e</sup> , гадене, повръщане <sup>d</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Ангиоедем, оток на лицето <sup>d</sup> , хирзутизъм <sup>e</sup> , петехии <sup>e</sup> , ехимоза <sup>e</sup> , кожна атрофия <sup>e</sup> , еритема <sup>e</sup> , хиперхидроза <sup>e</sup> , стрии по кожата <sup>e</sup> , обрив, пруритус <sup>e</sup> , уртикария, акне <sup>e</sup> , кожна хиперпигментация <sup>e</sup> , кожна хипопигментация <sup>e</sup> , кожни лезии <sup>d</sup>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Мускулна слабост <sup>e</sup> , миалгия <sup>e</sup> , миопатия <sup>e</sup> , мускулна атрофия <sup>e</sup> , остеопороза <sup>e</sup> , остеонекроза <sup>e</sup> , патологична фрактура <sup>e</sup> , невропатна артропатия <sup>e</sup> , артраптегия <sup>e</sup> , забавяне на растежа <sup>e</sup> , мускулно потрепване <sup>d</sup>
<b>Нарушения на възпроизвъдителната система и гърдата</b>	Нередовна менструация <sup>e</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Стерилен абсцес <sup>e</sup> , нарушен заздравяване на рани <sup>e</sup> , оток <sup>d</sup> , периферен оток <sup>e</sup> , умора <sup>e</sup> , неразположение <sup>e</sup> , реакция на мястото на инжектиране <sup>e</sup> , усещане за студ <sup>d</sup> , усещане за горещина <sup>d</sup>
<b>Изследвания</b>	Повишено вътреочно налягане <sup>e</sup> , понижен въглехидратен толеранс <sup>e</sup> , понижен калий в кръвта <sup>e</sup> , повишен калций в урината <sup>e</sup> , повишени стойности на аланин аминотрансфераза <sup>e</sup> , повишени стойности на аспартат аминотрансфераза <sup>e</sup> , повищена алкална фосфатаза в кръвта <sup>e</sup> , повищена ureя в кръвта <sup>e</sup> , потискане на реакцията към кожни тестове <sup>a,e</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Спинална компресионна фрактура <sup>e</sup> , руптура на сухожилие



Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
	<sup>a</sup> Не е предпочитан термин по MedDRA.
	<sup>b</sup> Перфорация на пептична язва и кръвоизлив на пептична язва
	<sup>c</sup> Перитонитът може да бъде първи признак или симптом на стомашно-чревно нарушение, като перфорация, обструкция или панкреатит (вж. точка 4.4).
	<sup>d</sup> Съобщава се само за лидокайн.
	<sup>e</sup> Съобщава се само за метилпреднизолонов ацетат.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изискава да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

##### Метилпреднизолон

Съобщенията за остра токсичност и/или смърт вследствие на предозиране с кортикоステроиди са редки. В случай на предозиране няма специфичен антидот; лечението е поддържащо и симптоматично.

##### Лидокайн

##### Симптоми на остра системна токсичност

Токсичността, свързана с централната нервна система, се проявява със симптоми с повишаваща се тежест. Първоначално при пациентите може да се наблюдава парестезия около устата, изтръпване на езика, световъртеж, хиперакузис и тинитус. Зрителните нарушения и мускулният трепор или мускулното потръпване са по-серииозни и предшестват появата на генерализирани конвулсии. Тези признания не трябва да се считат погрешно за невротично поведение. Може да последват безсъзнание и гранд мал припадъци, които могат да продължат от няколко секунди до няколко минути. Хипоксия и хиперкарния се появяват бързо след конвулсии поради повишената мускулна активност, заедно с нарушение на нормалното дишане и блокиране на дихателните пътища. В тежки случаи може да се появи апнея. Ацидозата повишава токсичните ефекти на локалните анестетици.

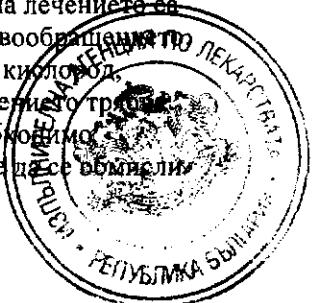
В тежки случаи може да се наблюдават ефекти върху сърдечно-съдовата система. Хипотония, брадикардия, аритмия и сърдечен арест може да възникнат в резултат на високи системни концентрации с потенциално фатален изход.

Възстановяване настъпва като следствие на преразпределение на локалния анестетик от централната нервна система и метаболизма и може да настъпи бързо, освен ако не са инжектирани големи количества от лекарството.

##### Лечение на остра токсичност

Ако се появят признаците на остра системна токсичност, инжектирането на анестетика трябва незабавно да бъде спряно.

Ще е необходимо лечение, ако се появят гърчове и потискане на ЦНС. Целите на лечението са да се поддържа оксигенацията, прекратяване на гърчовете и поддържане на кръвообращението. Трябва да бъдат възстановени дихателните пътища на пациента и да се прилага кислород, заедно с асистирана вентилация (маска и амбу), ако е необходимо. Кръвообращението трябва да се поддържа с вливания на плазма или интравенозни течности. Когато е необходимо допълнително поддържащо лечение за потискането на кръвообращението, може да се обмисли



използването на вазопресорен агент, въпреки че това включва риск от ЦНС възбуда. Гърчовете може да се контролират чрез интравенозно приложение на диазепам или тиопентон натрий, като се обръща внимание, че антиконвулсантите може също да потискат дишането и кръвообращението. Продължителните гърчове може да застрашат вентилацията и оксигенацията на пациента и трябва да се обмисли ранно ендотрахеално интубиране. При поява на сърдечен арест трябва да се приложат стандартните процедури за кардио-пулмонална ресусцитация. От изключително важно значение са постоянната оптимална оксигенация и вентилация и поддържането на кръвообращението, както и лечение на ацидозата.

Диализата е с пренебрежимо значение при лечението на остро предозиране с лидокайн.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кортикоステроиди за системна употреба, комбинации, АТС код: H02BX01

#### Метилпреднизолон

Метилпреднизолоновият ацетат е мощен противовъзпалителен стероид. Той има по-силно действие от преднизолона и по-слаба тенденция в сравнение с преднизолона да индуцира задръжка на натрий и вода.

#### Лидокайн

Лидокайнът хидрохлоридmonoхидрат е локален анестетик, който блокира обратимо нервната проводимост в близост до мястото на приложение или инжектиране.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с комбинирания продукт, съдържащ метилпреднизолон и лидокайн, но са представени данни от фармакокинетични проучвания, извършени с отделните компоненти на продукта – метилпреднизолон и лидокайн.

#### **Абсорбция**

#### Метилпреднизолон

Едно вътрешно фирмено проучване при осем доброволци определя фармакокинетиката на единократна интрамускулна доза метилпреднизолонов ацетат от 40 mg. Средната стойност на индивидуалните пикови концентрации е  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml, средната стойност на индивидуалните пикови времена ( $t_{max}$ ) е  $7,25 \pm 1,04$  часа, а средната площ под кривата (AUC) е  $1354,2 \pm 424,1$  ng/ml x часа (Ден 1-21).

#### Лидокайн

Фармакокинетиката на лидокайн след синовиална абсорбция вследствие на вътреставно болусно инжектиране при пациенти с артроскопия на колянна става е проучена, като са съобщавани различни стойности на максималната концентрация ( $C_{max}$ ). Стойностите на  $C_{max}$  са  $2,18$   $\mu$ g/ml на 1 час (серум) и  $0,63$   $\mu$ g/ml на 0,5 час (плазма) след приложение на лидокайн в дози, съответно  $7$  mg/kg и  $400$  mg. Други съобщавани стойности на серумната  $C_{max}$  са  $0,69$   $\mu$ g/ml на 5 минути и  $0,278$   $\mu$ g/ml на 2 часа след приложение на лидокайн в дози, съответно  $25$  ml 1% и  $20$  ml 1,5%.

Не са налични фармакокинетични данни за лидокайн след интрабурсално и интракистична приложение за локален ефект.



## **Разпределение**

### **Метилпреднизолон**

Метилпреднизолон се разпределя значително в тъканите, преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата. Привидният обем на разпределение е около 1,4 l/kg. Свързването с плазмените протеини на метилпреднизолон при хора е приблизително 77%.

### **Лидокайн**

Свързването на лидокайн с плазмените протеини зависи от концентрацията, като свързването намалява с увеличаване на концентрацията. При концентрации от 1 до 5 µg/ml 60-80% от лидокаина е свързан с протеини. Свързването зависи също така от плазмената концентрация на а<sub>1</sub>-кисел гликопротеин.

Лидокайн има обем на разпределение в стационарно състояние от 91 l.

Лидокайн лесно преминава плацентата, като бързо се достига равновесие на несвързаната лекарствена концентрация. Степента на свързване с плазмените протеини при фетуса е по-слаба от тази при майката, което води до по-ниски общи плазмени концентрации при фетуса.

## **Биотрансформация**

### **Метилпреднизолон**

При хора метилпреднизолонът се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, като главните са 20 $\alpha$ -хидроксиметилпреднизолон и 20 $\beta$ -хидроксиметилпреднизолон. Чернодробният метаболизъм се извършва основно от CYP3A4. За списъка с лекарствени взаимодействия, основани на CYP3A4 медиирания метаболизъм, вижте точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

Метилпреднизолон, както много субстрати на CYP3A4, може да бъде и субстрат на АТР-свързващия участък (ABC) на транспортния протеин р-гликопротеин, повлияваш разпределението в тъканите и взаимодействията с други лекарства, модулирани с P-grp.

### **Лидокайн**

Лидокайн основно се метаболизира в черния дроб. Основните метаболити на лидокайн са моноетилглицинов ксилидид, глицинксилидид, 2,6-диметиланилин и 4-хидрокси-2,6-диметиланилин. Счита се, че N-деалкилирането на моноетилглициновия ксилидид се медиира както от CYP1A2, така и от CYP3A4. Метаболитът 2,6-диметиланилин се превръща в 4-хидрокси-2,6-диметиланилин от CYP2A6 и CYP2E1.

## **Елиминиране**

### **Метилпреднизолон**

Средният елиминационен полуживот за общия метилпреднизолон е в рамките на 1,8 до 5,2 часа.

Общийт клирънс е приблизително 5 до 6 ml/min/kg.

### **Лидокайн**

Клирънсът на лидокайн в плазмата след интравенозно болусно приложение е 9 до 10 ml/min/kg.

Елиминационният полуживот на лидокайн след интравенозно болусно инжектиране е типично 1,5 до 2 часа.

Фармакологичното действие на моноетилглициновия ксилидид и на глицинксилидидът е сходно, но по-слабо от това на лидокаина. Моноетилглициновият ксилидид има полуживот приблизително 2,3 часа, а глицинксилидидът има полуживот от около 10 часа и може да кумулира след продължително приложение.



Само 3% от лидокaina се екстрират непроменени от бъбреците. Около 73% от лидокaina се излъчват в урината като 4-хидрокси-2,6-диметиланилинов метаболит.

### **Специални популации**

#### **Метилпреднизолон**

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за метилпреднизолон при специални популации.

#### **Лидокайн**

##### ***Чернодробно увреждане***

След интравенозно приложение полуживотът на лидокайн е приблизително 3 пъти по-висок при пациенти с чернодробно увреждане. Не са налични фармакокинетични данни за лидокайн след интраартикуларно, интрабурсално и интракистично приложение за локален ефект при чернодробно увреждане.

##### ***Бъбречно увреждане***

Слабото до умерено по тежест бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) не повлиява фармакокинетиката на лидокайн, но може да увеличи кумулирането на глицинксилидилов метаболит след интравенозно приложение. Клирънсът на лидокайн обаче намалява приблизително наполовина, а полуживотът му почти се удвоява с увеличението на кумулирането на глицинксилидилов метаболит при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).

Фармакокинетиката на лидокайн и на основния му метаболит моноетилглицинов ксилидил не се изменя значимо при пациенти на хемодиализа, които получават интравенозна доза лидокайн.

Не са налични фармакокинетични данни за лидокайн след интраартикуларно, интрабурсално и интракистично приложение за локален ефект при бъбречно увреждане.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### **Метилпреднизолон**

Въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при многократно приложение не са установени неочеквани рискове. Токсичните реакции, наблюдавани в проучванията с многократно приложение, са такива, които се очаква да се проявят след продължителна експозиция на езогенни адренокортикални стероиди.

#### **Карциногенност**

Формално метилпреднизолон не е изследван в проучвания за карциногенност при гризачи. Резултатите, които са получени с други глюкокортикоиди, изпитвани за карциногенност при мишки и плъхове, са вариабилни. Въпреки това публикуваните данни показват, че няколко свързани глюкокортикоиди, включително будезонид, преднизолон и триамцинолонов ацетонид, могат да повишат честотата на появя на хепатоцелуларни аденоми и карциноми след перорално приложение в питейната вода на мъжки плъхове. Тези туморогенни ефекти се проявяват при дози, които са по-ниски от типичните клинични дози на база mg/m<sup>2</sup>.

#### **Мутагенност**

Формално метилпреднизолон не е изследван за генотоксичност. Въпреки това

метилпреднизолоновият сулфонат, който е структурно подобен на метилпреднизолон, не е бил

мутагенен със или без метаболитна активация в *Salmonella typhimurium* при 250 до

2 000 µg/петри или при изпитване за генна мутация в клетка на бозайник с използване на

клетки от яйчик на китайски хамстер при 2 000 до 10 000 µg/ml. Метилпреднизолоновият

сулфатан не индуцира нерепаративен ДНК синтез в първични хепатоцити на плъх при 250



1 000 µg/ml. Освен това прегледът на публикуваните данни показва, че преднизолоновият фарнезилат (PNF), който е структурно подобен на метилпреднизолон, не е бил мутагенен със или без метаболитна активация в щамове на *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli* при 312 до 5 000 µg/петри. В линия от фибробластни клетки на китайски хамстер PNF предизвиква слабо повишаване на честотата на появя на структурни хромозомни аберации с метаболитна активация при най-високата изследвана концентрация от 1 500 µg/ml.

#### Репродуктивна токсичност

Доказано е, че кортикоидите намаляват фертилитета, когато се прилагат при плъхове. Мъжки плъхове, на които е бил приложен кортистерон в дози от 0, 10 и 25 mg/kg/ден посредством подкожно инжектиране веднъж дневно в продължение на 6 седмици, са чифтосани с нетретирани женски плъхове. Високата доза е била намалена на 20 mg/kg/ден след петнадесетия ден. Наблюдавано е намаляване на копулациите, което може да е следствие от пониженото тегло на аксесорен орган. Броят на зачеванията и живите фетуси е бил понижен.

За кортикоидите е доказано, че са тератогенни при много биологични видове в дози, еквивалентни на човешката. При репродуктивните проучвания при животни е демонстрирано, че глюокортикоидите, като метилпреднизолон, повишават честотата на появя на малформации (разцепено небце, скелетни малформации), ембрио-фетална смъртност (напр. повишаване на резорбциите) и забавяне на вътреутробния растеж.

#### **Лидокаин**

##### Карциногенност

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на лидокаин.

Доказано е, че един метаболит на лидокаин – 2,6-ксилидин, е карциногенен при плъхове с неизвестно клинично значение по отношение на краткосрочната/периодична употреба на лидокаин като локален анестетик.

##### Мутагенност

Тествателни за генотоксичност на лидокаин не показват свидетелства за мутагенен потенциал. Един метаболит на лидокаина – 2,6-ксилидин, показва слаб генотоксичен потенциал *in vitro* и *in vivo*.

##### Репродуктивна токсичност

Проведено е проучване върху мъжки и женски плъхове, на които са прилагани 30 mg/kg телесно тегло лидокаин дневно в продължение на 8 месеца. През този период са осъществени 3 съещавания, като за всяка от бременностите са анализирани репродуктивните параметри, както и развитието на потомството до отбиване. Не са установени ефекти.

#### **Метилпреднизолон в комбинация с лидокаин**

##### Карциногенност

При животни не са провеждани дългосрочни проучвания за оценка на карциногенен потенциал.

Установено е, че LD<sub>50</sub> на лидокаин самостоятелно, приложен интраперитонеално на мишки албиноси, е 126 ± 4,6 mg/kg. Премедикацията на мишките с дози преднизолон до 0,5 mg/kg не променя значително острата токсичност на лидокаин.

При проучвания с остро вътреставно раздразнение, проведени при зайци албиноси с по 0,25 ml метилпреднизолонов ацетат и лидокаинов хидрохлорид, метилпреднизолонов ацетат самостоятелно или физиологичен разтвор в продължение на четири дни, след инжектирането на един от тези материали не се наблюдават значителни отклонения в синовиалната течност, синовиалните мембрани или ставните повърхности на ставите.



При шестседмично проучване за токсичност с парентерално приложение при плъхове за характеризиране на системната подостра токсичност на комбинация от метилпреднизолонов ацетат и лидокаин не са установени находки, различни от дължащите се на глюкокортикоидното съдържание на продукта, нито са наблюдавани хистологични промени при тези животни, които биха могли да се отдават на лечението с метилпреднизолон или лидокаин самостоятелно.

#### **Мутагенност**

Не са провеждани проучвания за генотоксичност с комбинацията от метилпреднизолон и лидокаин (вж. по-горе за генотоксичност, що се отнася до отделните лекарства).

#### **Репродуктивна токсичност**

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с комбинацията от метилпреднизолон и лидокаин (вж. по-горе за репродуктивна токсичност, що се отнася до отделните лекарства).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полиетиленгликол 3350

Бензилов алкохол (Е1519)

Натриев хлорид

Миристил-гама-николин хлорид

Натриев хидроксид/хлороводородна киселина (за коригиране на pH)

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Поради възможна физическа несъвместимост Депо-Медрол с Лидокаин не трябва да се разрежда или смесва с други разтвори.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

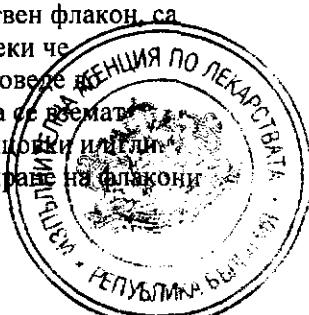
Депо-Медрол с Лидокаин се предлага в стъклени флакони, съдържащи 1 ml или 2 ml инжекционна супензия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди прилагането им парентералните лекарствени продукти задължително се проверяват визуално за наличие на частици или промяна в цвета.

В случай на многократна употреба на Депо-Медрол с Лидокаин от един-единствен флакон, са необходими специални предпазни мерки, за да се избегне контаминация. Въпреки че първоначално флаконите са стерилни, многократното им използване може да доведе до замърсяване, освен ако не се спазва строга асептична техника. Необходимо е да се изпълнят предпазни мерки, като например да се употребяват еднократни стерилни спринцовки и пр.

Има данни, че бензалкониевият хлорид не е подходящ антисептик за стерилизиране на флакони.



за многократна употреба. За почистване на горната част на флакона преди изтегляне на съдържимо се препоръчва разтвор на повидон-йод или подобен продукт

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20040381

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Да на първо разрешаване: 04 май 1993 г.

Дата на последно подновяване: 05 август 2004 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

