

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultra - Demoplas®

1. **Име на лекарствения продукт**
Ultra-Demoplas

2. **Количествен и качествен състав**
лекарствени вещества
1 ампула съдържа в 1 ml инжекционен разтвор:
4 mg dexamethasone
8 mg prednisolone
10 mg lidocaine hydrochloride

3. **Лекарствена форма**
Инжекционен разтвор

4. **Клинични данни**
4.1. **Показания**

За начално лечение на остри ревматични, мускулни и ставни заболявания с възпалителни и обострени дегенеративни форми на протичане.

Възпалителни ставни заболявания

- първичен хроничен полиартрит (ревматоиден артрит)
- анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев)

Дегенеративни ставни заболявания (изострени форми, остри възпалителни фази, когато се налага лечение с кортикостероиди)

- артрози
- спондилози и спондилоартрози
- синдром на междупрешления диск и неговите последствия (състояния с невралгична болка)

Извънставен ревматизъм (мекотъканен ревматизъм, Fibrositis syndrom)

- периартрит на раменната и тазобедрената става
- тендовагинит
- миалгии.

4.2. **Дозировка и начин на приложение**

Инжекционното лечение се провежда предимно в началото. В зависимост от състоянието на пациента и тежестта на заболяването се назначава по 1 ампула ежедневно или през ден. При възрастни пациенти с нарушено общо състояние или

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 116834 / 30.01.03г.	
631 / 17. 12. 2002	<i>Метод</i>



изразен астеничен хабитус се препоръчва по-голям интервал от време между дозите.

Ultra-Demoplas се инжектира бавно дълбоко интраглютеално.

Указание

При силни болки или други симптоми инжектирането трябва да се преустанови незабавно.

4.3. Противопоказания

Ultra-Demoplas не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност спрямо някое от лекарствените вещества или подобни на тях вещества (гlikоcокортикостероиди, локални анестетици от амиден тип), спрямо консервантите methyl-4-hydroxybenzoate и propyl-4-hydroxybenzoate (парабени) или някоя от другите помощни вещества.
- AV-блок II и III степен
- декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- язва на стомашно-чревния тракт, вкл. в анамнезата
- тежка остеопороза
- психиатрична анамнеза
- херпес симплекс, херпес зостер (виремична фаза), варицела
- около 8 седмици преди и 2 седмици след ваксинации
- амeбни инфекции
- системни микози
- полиомиелит с изключение на булбо-енцефална форма
- лимфаденит след BCG-ваксина
- тясно- и широкоъгълна глаукома
- бременност и кърмене (виж 4.6. и 5.3.).

Указание

При тежки инфекции се прилага само в комбинация с етиологично лечение. При туберкулоза в анамнезата трябва да се внимава за възможно реактивиране. При диабет се налага особено внимателен контрол на метаболизма при лечение с кортикостероиди.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Няма

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействие

Действието на сърдечните гликозиди може да бъде усилено поради обусловена от кортикостероидите хипокалиемия.

Едновременното приложение на салидиуретици, бримкови диуретици или лаксативи допълнително увеличава излъчването на калий.

Хипогликемизиращият ефект на антидиабетните средства може да бъде намален



Антикоагулантното действие на кумариновите деривати може да бъде отслабено.

Ензимните индуктори за цитохром P450, напр. Rifampicin, Phenytoin, барбитурати или Primidon може да отслабят действието на кортикостероидите поради усиленото им разграждане.

Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) увеличава риска от кръвоизлив в стомашно-чревния тракт.

Едновременното приложение на ACE инхибитори повишава риска от промяна в кръвната картина.

Едновременното приложение на Chloroquin, Hydroxychloroquin или Mefloquin повишава риска от миопатии и кардиомиопатии.

Може да се отслаби действието на соматотропин.

Може да намали повишението на ГТХ, причинено от протилерин.

4.6. Бременност и кърмене

Ultra-Demoplas е противопоказан по време на бременност поради възможна ембриотоксичност на разтворителя пропиленгликол.

При широкото прилагане на prednisolone и dexamethasone у хора не е възникнало съмнение за повишено ембриотоксично / тератогенно действие. Изглежда, че резултатите от опитите с животни за ембриотоксично / тератогенно действие са без значение за хора.

Изследванията при животни с лидокаин не сочат ембриотоксичност или тератогенност. Възможно е обаче неблагоприятно повлияване на функцията на сърдечносъдовата или централната нервна система на фетусите.

Prednisolone и dexamethasone преминават в майчиното мляко. Поради възможно повлияване на адренкортикалната функция и растежа на кърмачето, при кърмачките не е желателно да се прилагат кортикостероиди. При категорични индикации за приложение кърменето трябва да се преустанови.

Няма данни за приложението на лидокаин по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори при правилно приложение лекарството може така да промени способността за реагиране, че да се намали възможността за активно участие в пътното движение, за обслужване на машини или за работа на безопасни места. Това е особено важи при комбинация с алкохол.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

При краткотрайно приложение на Ultra-Demoplas опасността за възникване на причинени от кортикоидите нежелани лекарствени реакции е малка. Трябва да се внимава за преходна надбъбречна недостатъчност, безсимптомно протичащо кървене в стомашно-чревния тракт, намален глюкозен толеранс и повишена склонност към инфекции.

При продължително приложение могат да се появят симптоми, типични за кортикостероидите, преди всичко при дози по-високи от причиняващата Cushing - доза (7,5 mg prednisolone, респ. 1,5 mg dexamethasone дневно).

В някои случаи могат да се наблюдават различни органни прояви:

Кожа

- червени стрии
- петехии, екхимози
- стероидно акне
- забавено оздравяване на рани

Мускули и скелет

- мускулна слабост
- остеопороза
- асептични костни некрози (главата на фемура и хумеруса)

Очи

- глаукома
- -катаракта

Психика

- депресии, възбуда, еуфория

Стомашно-чревен тракт

- стомашни оплаквания, язва на стомаха
- панкреатит

Електролити, метаболизъм, ендокринна система

- лунообразно лице, централно затлъстяване
- намален глюкозен толеранс, захарен диабет
- задръжка на натрий с отоци
- усилено излъчване на калий
- намалена функция, инактивация или атрофия на надбъбречните жлези
- забавен растеж при деца
- нарушение секрецията на половите хормони (напр. аменорея, хирзутизъм, импотенция)



Кръвообращение

- хипертония

Съдова система

- повишен риск от тромбози
- васкулит (симтом на зависимост след дългосрочно лечение)

Имунна система

- потискане на имунните процеси, повишен риск от инфекции

Други нежелани лекарствени реакции

В редки случаи при неправилно инжектиране в мастната тъкан може да се получи некроза на мастната тъкан.

При невнимателно венозно инжектиране в много редки случаи могат да настъпят алергични реакции, които могат да се развият дори до шок (за терапевтични мерки при шок виж 4.9.).

При бързо постъпване в кръвообращението на лидокаин (венозно инжектиране по невнимание, инжектиране в силно кръвоснабдена тъкан) или при предозиране могат да настъпят общи реакции като: световъртеж, повръщане, ступор, сънливост, гърчове, объркване, брадикардия, сърдечни ритъмни нарушения, спадане на артериалното налягане до шок.

4.9.Предозиране**а) симптоми на интоксикация**

Досега не е позната остра интоксикация с prednisolone или dexamethasone.

Трябва да се има пред вид повишената честота на нежелани лекарствени реакции (виж 4.8.).

Токсичните прояви предизвикани от лидокаин засягат главно централната нервна система. Налице са най-вече унесеност, еуфория, неспокойствие, гърчове или до диспнея, зрителни нарушения, мускулни потрепвания и потискане на дишането. Токсичните действия върху сърцето са по-редки и се проявяват с нарушения в проводимостта в увредените AV и влакна на Пуркиние.

б) лечение на интоксикацията

Нежеланите лекарствени реакции, причинени от предозиране на кортикостероидите, се лекуват симптоматично или с намаляване на дозата.

Причинените от лидокаин симптоми на интоксикация отзвучават бързо след спирането му поради неговият кратък плазмен полуживот на елиминиране. Генерализираните гърчове се преустановяват чрез даване на diazepam или на бързо действащи барбитурати. При поява на AV блок може да се приложи atropine или да се постави временен пейсмейкър. При спадане на артериалното налягане се прилагат norfenefrin или dobutamin. Ако се налага започнете изкуствено дишане.



Спешни мерки при тежки анафилактични реакции (шок)

При първите прояви (изпотяване, гадене, цианоза):

- прекъсване на инжектирането
- осигуряване на венозен път.

Освен другите обичайни спешни мерки:

- легнало положение със по ниско разположени глава и гръден кош
- поддържане на свободни дихателни пътища.

Медикаментозни спешни мерки:

- инжектирайте незабавно Epinephrin (Adrenalin) венозно
- След разреждане на 1 ml стандартен разтвор на Epinephrin (1:1000) до 10 ml или чрез прилагане на готова спринцовка с Epinephrin (1:10 000) най-напред венозно се инжектира 1 ml (=0,1 Epinephrin) при контрол на пулса и кръвното налягане (внимание за сърдечни ритъмни нарушения!). Инжектирането на Epinephrin може да се повтори.
- след това приложете глюкокортикостероиди венозно, напр. 250 - 1000 mg Prednisolon (или еквивалентно количество дериват). Приложението на глюкокортикостероид може да се повтори.
- след това започнете заместване на обема венозно, напр. плазмазаместител, човешки албумин, пълнен електролитен разтвор.

Обмислете по-нататъшни терапевтични мерки като изкуствено дишане, вдишване на кислород, калций, антихистамини.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Prednisolone и dexamethasone са гликокортикостероиди с около 4 и 30 пъти по-силно гликокортикостероидно действие от естествения хормон на надбъбречните жлези кортизол. Остатъчно минералкортикоидно действие присъства при преднизолон, но практически отсъства при дексаметазон.

Гликокортикостероидите притежават следните действия:

- Противовъзпалително чрез уплътняване на капилярите и стабилизиране на мембраните, потискане на образуването на медиатори на възпалението (цитокини, простагландини, левкотриени), както и на хемотаксиса и активността на клетките на възпалението
- Имуносупресивно чрез преразпределение и потискане на пролиферацията на лимфоцитите, както и чрез потискане на освобождаването и действието на медиаторите
- антипролиферативно чрез потискане на активността на фибробластите и на клетъчния растеж в различни тъкани.

Лидокаин като локален анестетик от типа на амида увеличава обратимо, неспецифично и локално възбудимостта на провеждащите болката рецептори



способността за провеждане на чувствителните влакна. С това преходно се отстранява усещането за болка. Вследствие на разширяване на мембраните и блокиране на натриевите канали лидокаин стабилизира трансмембрания потенциал и намалява появата и засилването на деполяризацията чрез натриев инфлукс.

5.2. Фармакокинетични свойства

Тъй като в основата на повечето ефекти на кортикостероидите лежи индукция на биосинтеза на специфични протеини, действието на prednisolone и dexamethasone и въпреки че парентералното приложение настъпва по-бавно (след 30-60 минути, респ. около 2 часа) и продължава по-дълго, отколкото може да се очаква при полувреме за елиминиране от плазмата 2-4, респ. 3-4,5 часа. Биологичните полуживоти на двата медикамента достигат 12-36, респ. 36-72 часа. Prednisolone представлява кратко, а dexamethasone - продължително действащ кортикостероид. Обратимото свързване на prednisolone с плазмените протеини при ниски концентрации се осъществява главно чрез транскортина, който е с висок афинитет, но с малък капацитет, и достига 90%. При повишаващи се концентрации, prednisolone се свързва главно с албумина, който е с нисък афинитет, но по-висок капацитет, при което плазменото белтъчно свързване спада до 55%. Dexamethasone се свързва почти изцяло с албумин и плазменото му протеиново свързване достига 80%.

Както всички кортикостероиди, prednisolone и dexamethasone преминават през плацентата и в майчиното мляко.

Двата кортикостероида преминават кръвно-мозъчната бариера. 4 часа след венозно приложение на dexamethasone ликворната концентрация достига максимума - до 15-20% от плазмената, а след 24 часа все още се установяват 2/3 от максималната концентрация.

Като ендогенните кортикостероиди prednisolone и dexamethasone се метаболизират главно в черния дроб. Там prednisolone се метаболизира в главната си част до неактивни метаболити, които, частично глюкуронизирани или сулфонирани, се излъчват с урината. Само малка част от приложената доза се излъчва непроменена с урината или жлъчката.

Метаболизирането на dexamethasone в черния дроб се извършва бавно, при което се получава малко количество 6-хидрокси- и 20-дихидродexamethasone. Около 80% от дозата се излъчват през бъбреците в продължение на 24 часа, главно в глюкуронирана форма.

Поради лоша степен на резорбция (само 35%) и поради ефекта на първо преминаване (50%) лидокаин може да се прилага само парентерално като водноразтворим лидокаинхидрохлорид. След постъпване на лидокаин в кръвта, бързината на което зависи от кръвоснабдяването на тъканите в мястото на инжекцията, следва бързо разпределяне във всички телесни тъкани. Обемът на разпределение на лидокаин достига близо 100 l, а плазменото му белтъчно свързване - около 70%. Лидокаин преминава плазмената бариера и във феталната плазма достига около 0,6 от концентрацията в майчината плазма. Концентрацията



на свободен лидокаин обаче е 1,4 от майчината поради малкото свързване с плазмените белтъци.

Лидокаин се метаболизира почти напълно в черния дроб, само 10% се излъчват през бъбреците непроменен.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

LD50 (mg/kg тел.тегло) prednisolone

	p.o.	i.v.	i.p.	s.c.
Мишки	1680	180	65	-
Плъхове	-	120	2000	147

LD50 (mg/kg тел.тегло) dexamethasone

	i.p.	s.c.
Мишки	410	4400
Плъхове	54	14
Зайци	-	7.2

LD50 (mg/kg тел.тегло) лидокаин

	p.o.	i.v.	i.p.	s.c.
Мишки	220	15	260	163
Плъхове	-	21	-	570
Зайци	-	25.6	-	-

Острата токсичност на prednisolone и dexamethasone не се дължи на директен ефект. В токсикологични експерименти с животни кортикостероидите осъществяват преди всичко имunosупресия, която води до повишена честота на инфекции с краен летален изход.

За токсичните симптоми предизвикани от лидокаин виж също 4.9..

Хронична токсичност

Хроничните токсични ефекти на prednisolone и dexamethasone настъпват или след продължително прилагане на високи дози, или след внезапно преустановяване след продължително лечение.

При продължително прилагане на високи дози може да се очаква по-изразената проява на описаните в 4.8. нежелани лекарствени реакции. Най-важните са: Потискане функцията на надбъбречните жлези, синдром на Кушинг, остеопороза, потискане на растежа при деца, имunosупресия, нарушена въглехидратната обмяна, повишен риск от тромбози и стероидни психози.

При рязко прекъсване на кортикостероидите след продължителна терапия трябва да се внимава за остра или латентна надбъбречна недостатъчност, която може да



продължи много месеци и представлява риск за пациента в стресови ситуации (тежки инфекции, хирургически интервенции).

Синдромът на кортикостероидна недостатъчност след рязко прекъсване се проявява с фебрилитет, миалгии, артралгии, адинамия и общо неразположение ("псевдоревматизъм"). По-рядко усложнение е мозъчен псевдотумор с оток на папилите. При опити с животни като главна проява на токсични хронични свойства на кортикостероидите се наблюдават забавяне растежа на младите животни и повишена склонност към инфекции.

Мутагенност

Досега не съществуват данни за мутагенен потенциал на prednisolone или dexamethasone.

Цитогенетични изследвания при лекувани с prednisolone деца (доза 1,5 mg/kg телесно тегло дневно за 4 дни) не показват значими различия в честотата на структурните хромозомни промени и хроматидната обмяна.

Съществуват данни за възможно мутагенно действие на 2,6-ксилидин, метаболит на лидокаин, съществуващ у плъхове и вероятно у хора. Тези данни са получени в тестове in vitro, при които метаболитът е прилаган в много високи, почти токсични концентрации. Досега няма данни, че изходната субстанция лидокаин е мутагенна.

Канцерогенен ефект

Засега няма данни за туморогенни свойства на prednisolone или dexamethasone. Не е установен риск от поява на тумори при изследване на дълготрайните токсични ефекти след 18-месечно прилагане на prednisolone у плъхове.

При проучване на канцерогенността с трансплацентарно и следродово третиране на плъхове в продължение на 2 години с 2,6-ксилидин при високочувствителна тест-система (трансплацентарно и следродово третиране на плъхове в продължение на 2 години с много високи дози) са наблюдавани злокачествени и доброкачествени тумори преди всичко в носната кухина (етмотурбинални). Това е високочувствителен тест. Съответствието на тази находка при хора не изглежда съвсем невероятното. Поради това лидокаин не трябва да се прилага продължително време във високи дози.

Репродуктивна токсичност

Както всички кортикостероиди, prednisolone и dexamethasone могат да преминават през плацентата. Лидокаин също така преминава през плацентата (виж 13.3).

При проучвания с животни - плъхове, мишки и хамстери - prednisolone и dexamethasone проявяват тератогенни действия, които са изразяват в по-честа поява на разцепено небце. Съществуват също данни за нарушения на интраутеринния растеж, синдром на плацентарна недостатъчност и синдром на фетално изтощаване по време на раждането.

Поради големите прилагани дози и особената чувствителност на изследваните видове резултатите от проучванията върху животни не биха могли да се преенесат



върху хора без по-нататъшна проверка. Опасенията от тератогенни действия на кортикостероидите при хора не са потвърдени въпреки интензивните изследвания. Все пак при новородени, особено след продължително лечение с високи дози кортикостероиди по време на бременността, трябва да се внимава за надбъбречна недостатъчност или симптоми на синдром на Кушинг.

Опитите върху животни с лидокаин не са показали ембриотоксичност или тератогенност.

Разтворителят пропиленгликол е прилаган у бременни зайци в продължение на 4 дни (8- 12 ден на бременността) в доза 1 mg/kg телесно тегло. Наблюдавани са ембриотоксично действие и задръжане на растежа на фетусите. Няма опит с прилагането му при хора по време на бременност.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества

Disodium edetate 2H₂O, methyl-4-hydroxybenzoate, sodium hydroxide, propylene glycol, propyl-4-hydroxybenzoate, water for injections.

6.2. физико-химични несъвместимости

Не са известни досега.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални указания за съхранение

Няма.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

3 ампули с по 1 ml инжекционен разтвор.

6.6. Инструкции за употреба

Ultra-Demoplas се инжектира бавно дълбоко интраглютеално.

7. Притежател на разрешението за употреба

Pfizer HCP
235 East 42nd Street, New York,
NY 10017-5755, USA

8. Номер на разрешението за употреба

9. Дата на регистрация/ пререгистрация



10. Дата на последна редакция на текста
Ноември 2001

