

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20030075
BG/MKMP-60766
01-11-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор
Neodolpasse 75 mg/30 mg solution for infusion

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

250 ml инфузионен разтвор съдържат:

Диклофенак натрий (<i>Diclofenac sodium</i>)	75 mg (еквивалентни на 69,6 mg диклофенак и 5,4 mg натрий)
Орфенадринов цитрат (<i>Orphenadrine citrate</i>)	30 mg

Електролити в mmol/250 ml:
Na⁺ прибл. 47,5 (1,09 g)

Помощно вещество с известно действие:
Натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.
Бистър и безцветен разтвор.

Осмоларитет: приблизително 303 mosm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор е показан при постоперативно лечение на болка.

Има доказателства, че остра радикуларна и вертеброгенна болка и възпалителни състояния, а също и остра болка, свързана с ревматични заболявания, се повлияват от лечение с Неодолпасе.

Само повишената температура не е показание.

Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор е показан при възрастни (над 18 години).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Следните указания се отнасят за възрастни (над 18 години):

- обикновено дневната доза е 250 ml инфузионен разтвор еднократно.



- в изключителни случаи могат да бъдат направени две вливания дневно по 250 ml всяко, като се съблюдава интервал от най-малко 8 часа между двете приложения.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контролиране на симптомите (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания на безопасността и ефикасността при пациенти с бъбречно увреждане. Пациентите трябва да получават най-ниската ефективна доза и бъбречната функция трябва да се проследява непрекъснато. Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания на безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробна дисфункция. Пациентите трябва да получават най-ниската ефективна доза и чернодробната ензимна функция трябва да се проследява внимателно. Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 или по-възрастни)

Не са провеждани проучвания при пациенти в старческа възраст (на възраст 65 или по-възрастни). Добре известно е, че хората в старческа възраст са изложени на повишен риск от сериозните последици на нежеланите реакции на нестероидните противовъзпалителни и антиревматични лекарства (НСПВС). Ако НСПВС се считат необходими, трябва да се използва най-ниската доза, особено при изтощени пациенти в старческа възраст и пациенти с поднормено тегло (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор е противопоказан за употреба при деца и юноши до 18-годишна възраст (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор може да се приложи в периферна вена поради ниския му осмоларитет от приблизително 303 mosmol/l.

Инфузията от 250 ml трябва да се въведе в продължение на период от 1,5 до 2 часа.

Продължителност на лечение:

Продължителността на лечение трябва да се сведе до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контролиране на симптомите и по принцип не трябва да надхвърля 7 дни.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Както други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), диклофенак е противопоказан също и при пациенти, при които ацетилсалицилова киселина или други НСПВС са отключили пристъпи от астма, уртикария или остър ринит.
- Активна стомашна или чревна язва, кървене или перфорация.
- Анамнеза за рецидивираща пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказано разязвяване или кървене).
- Анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предишна терапия с НСПВС.



- Хематологични заболявания (напр. нарушения на кръвообразуването, увреждане на костния мозък, порфирия, хеморагична диатеза).
- Мозъчно-съдово кървене.
- Остро тежко кървене.
- установена застойна сърдечна недостатъчност (New York Heart Association, NYHA клас II-IV), исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/или мозъчно-съдова болест.
- Тежко чернодробно или бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).
- Тахикардия.
- Последно тримесечие на бременността (вж. точка 4.6).
- Деца и юноши до 18-годишна възраст.
- Myasthenia gravis, булбарна парализа.
- Остра застойна глаукома.
- Гастроинтестинална стеноза.
- Мегаколон, паралитичен илеус.
- Задържане на урината (аденом на простатата, хипертрофия на простатата, обструкция на шийката на пикочния мехур).

Трябва да се имат предвид общите противопоказания за инфузионна терапия, напр. хиперхидратиране, застойна сърдечна недостатъчност, бъбречно увреждане (олигурия, анурия), белодробен или мозъчен оток.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИКЛОФЕНАК

Жените в първото или второто тримесечие на бременността трябва да се проследяват внимателно при приложение на диклофенак. Употребата по време на кърмене не се препоръчва (вж. точка 4.6).

Едновременната употреба на диклофенак със системни НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва поради липса на данни, показващи синергични ползи и потенциал за допълнителни нежелани лекарствени реакции.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контролиране на симптомите (вж. точка 4.2 и стомашно-чревни и сърдечно-съдови рискове по-долу).

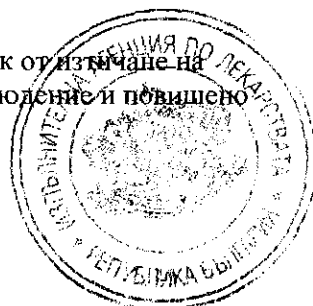
Стомашно-чревен ефект:

Стомашно-чревно кървене, разязвяване или перфорация, които могат да бъдат фатални, се съобщават с всички НСПВС и те могат да възникнат по всяко време на лечението, със или без предупредителни симптоми или минала анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития. Те обикновено имат по-сериозни последствия при пациентите в старческа възраст.

Едновременната консумация на алкохол може да доведе до по-висок риск от стомашно-чревно кървене.

Ако възникне стомашно-чревно кървене или разязвяване при пациенти, получаващи диклофенак, лечението трябва да се преустанови.

НСПВС, включително диклофенак, могат да бъдат свързани с повишен риск от изтичане на стомашно-чревна анастомоза. Препоръчва се внимателно медицинско наблюдение и повишено внимание при употреба на диклофенак след стомашно-чревни операции.



Както при всички НСПВС, включително диклофенак, наложително е внимателно медицинско наблюдение и особена предпазливост, когато диклофенак се предписва при пациенти със симптоми, показателни за стомашно-чревни (СЧ) нарушения или с анамнеза за стомашно или чревно разязвяване, кървене или перфорация (вж. точка 4.8).

Рискът от СЧ кървене, разязвяване или перфорация е по-висок при повишаване на дозите на НСПВС и при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), и при пациенти в старческа възраст.

Лечението на тези пациенти трябва да се започва с най-ниската налична доза. При тези пациенти трябва да се има предвид комбинирана терапия със защитни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) (вж. и точка 4.5 по-долу), а също и при пациентите, нуждаещи се от едновременно употреба на лекарствени продукти, съдържащи ниска доза ацетилсалицилова киселина (АСК)/аспирин или други лекарствени продукти, при които има вероятност от повишен стомашно-чревен риск (вж. точка 4.5).

Пациентите с анамнеза за СЧ токсичност, особено пациентите в старческа възраст, трябва да съобщават за всички необичайни коремни симптоми (особено СЧ кървене), особено в началото на терапията.

Внимание се препоръчва при пациенти, получаващи едновременно лекарства, които биха могли да повишат риска от разязвяване или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното залавяне на серотонина или антитромботични средства като ацетилсалицилова киселина (ASS) (вж. точка 4.5).

Внимателно лекарско наблюдение и предпазливост са необходими също и при пациентите с анамнеза за СЧ заболявания (улцерозен колит или болест на Crohn), тъй като тези състояния могат да се обострят (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст

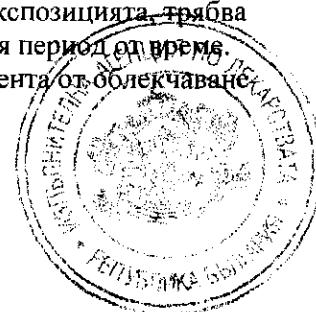
Пациентите в старческа възраст на терапия с НСПВС са изложени на по-висок риск от нежелани лекарствени реакции, особено стомашно-чревно кървене или перфорация, които могат да бъдат също и с фатален изход.

От общомедицински съображения трябва да се внимава специално при пациентите в старческа възраст. При пациентите в старческа възраст трябва да се има предвид най-ниската ефективна доза, особено при изтощени болни и хора с поднормено тегло (вж. точка 4.2).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Необходимо е подходящо проследяване и съветване при пациентите с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена декомпенсирана сърдечна недостатъчност, тъй като се съобщава за задържане на течности и оток във връзка с терапията с НСПВС.

Пациентите със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), неконтролирана хипертония, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, диагностицирана исхемична болест на сърцето, периферна артропатия и/или мозъчно-съдово заболяване трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателна преценка. Подобна преценка трябва да бъде направена преди започване на продължително лечение при пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет и тютюнопушене). Тъй като сърдечно-съдовият риск при диклофенак може да нарасне с дозата и продължителността на експозицията, трябва да се прилага най-ниската ефективна дневна доза за възможно най-краткия период от време. Периодично трябва да се извършва преценка на необходимостта на пациента от облекчаване на симптомите и на отговора към терапията.



Показанието за парентерално приложение при пациенти със систолично кръвно налягане под 100 mm Hg или нестабилна сърдечно-съдова система (напр. циркулаторна недостатъчност, предизвикана от сърдечен пристъп, множествена травма, начален шок) трябва да се прецени внимателно.

Кожни ефекти:

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, се съобщават много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. точка 4.8). Пациентите изглеждат са изложени на най-висок риск от поява на тези реакции в ранен етап в хода на терапията: в повечето от случаите началото на реакцията настъпва в рамките на първия месец на лечение. Употребата на диклофенак трябва да се преустанови при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или някакъв друг признак на свръхчувствителност.

Чернодробни ефекти:

Необходимо е внимателно лекарско наблюдение, когато диклофенак се предписва на пациенти с увредена чернодробна функция, тъй като тяхното състояние може да се обостри. Както при другите НСПВС, включително диклофенак, стойностите на един или повече чернодробни ензими могат да се повишат. По време на продължително лечение с диклофенак е показано редовно проследяване на чернодробната функция като предпазна мярка. Ако абнормните чернодробни функционални тестове персистират или се влошат, ако се развият клинични признаци или симптоми, показателни за чернодробно заболяване, или ако настъпят други прояви (напр. еозинофилия, обрив), приложението на диклофенак трябва да се преустанови. При употреба на диклофенак може да възникне хепатит без продромални симптоми.

Хепатит може да настъпи без продромални симптоми.

Необходимо е внимание, когато диклофенак се използва при пациенти с чернодробна порфирия, тъй като той може да отключи пристъп.

Сърдечно-съдова система, бъбреци, електролитен и воден баланс

Тъй като се съобщава за задържане на течности и оток във връзка с терапия с НСПВС, особено внимание е необходимо при пациентите с увредена сърдечна или бъбречна функция, анамнеза за хипертония, пациентите в старческа възраст, пациентите, получаващи едновременно лечение с диуретици или други лекарствени продукти, които могат значително да повлияят бъбречната функция (вж. също “Сърдечно-съдови и мозъчно-съдово ефекти”).

Особено внимание е необходимо при пациентите със значително изчерпване на екстрацелуларния обем по каквато и да е причина (напр. преди или след голяма операция) поради възможни усложнения с кървене, нарушения на електролитите и обема. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция като предпазна мярка, когато диклофенак се използва в такива случаи.

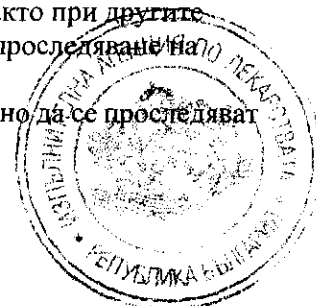
Прекъсването на терапията обикновено води до възстановяване на състоянието от преди лечение.

Трябва особено да се внимава при пациенти с хипернатриемия.

Хематологични ефекти:

Употребата на диклофенак се препоръчва само за краткотрайно лечение. Както при другите НСПВС, по време на продължително лечение с диклофенак се препоръчва проследяване на кръвната картина.

Пациентите с дефекти на хемостазата и с тромбоцитопения трябва внимателно да се проследяват (вж. точка 4.3).



Както другите НСПВС, диклофенак в по-висока доза може временно да инхибира едно стъпало на агрегацията на тромбоцитите.

Централна нервна система:

Специално внимание трябва да се обърне на пациентите с психични нарушения, епилепсия и болестта на Паркинсон (вж. точка 4.8).

Налична астма/свръхчувствителност/имунна система:

При пациенти с астма, сезонен алергичен ринит, подуване на назалната лигавица (т.е. назални полипи), хронична обструктивна белодробна болест или хронични инфекции на дихателните пътища (особено ако са свързани със симптоми, подобни на алергичен ринит), реакциите към НСПВС като екзацербации на астма (т. нар. непоносимост към аналгетици/астма, предизвикана от аналгетици), отокът на Квинке или уртикарията са по-чести отколкото при други пациенти. Поради това, при такива пациенти се препоръчват специални предпазни мерки (готовност за спешна намеса). Това важи също и за пациентите, които са алергични към други вещества, напр. при кожни реакции, сърбеж или уртикария.

Преди започването на инфузията пациентите трябва да бъдат разпитани специално за реакции на свръхчувствителност (напр. алергичен ринит), хронични белодробни инфекции или астма.

Както при другите НСПВС, алергични реакции, включително анафилактични/анафилактоидни реакции, могат да възникнат също и без предшестваща експозиция на лекарството.

Реакциите на свръхчувствителност могат също да прогресират до синдром на Kouplis, сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда. Симптомите на такива реакции могат да включват болка в гърдите, възникваща във връзка с алергична реакция към диклофенак.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако разпознаят някаква реакция на свръхчувствителност, напр. оток на лицето, белодробен оток (ларингеален оток), диспнея, астма, тахикардия, кожни реакции (еритема, екзантем, уртикария, сърбеж) и/или понижаване на кръвното налягане, терапията трябва да се преустанови и незабавно да се направи консултация с лекар.

Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, страдащи от системен лупус еритематозес и смесени заболявания на съединителната тъкан. Симптоми на асептичен менингит (скованост на врата, главоболие, гадене, повръщане, повишена температура и дезориентация) се съобщават във връзка с тези първични заболявания (вж. точка 4.8).

Ако по време на приложението на Неодолпаса 75 mg/30 mg инфузионен разтвор се съобщават тежки симптоми на парестезия или болка, инфузията трябва да бъде преустановена.

Общи:

Както другите НСПВС, поради своите фармакодинамични свойства диклофенак може да маскира признаците и симптомите на инфекция (напр. болка).

Пациентите трябва да се свържат със своя лекар, ако симптомите (напр. болка, възпаление) персистерат или се обострят – като влошаване на общото състояние или поява на повишена температура. Трябва да се има предвид показание за антиинфекциозна/антибиотична терапия.

Главоболие, индуцирано от аналгетици

Употребата не по предназначение и продължителната употреба на аналгетици във високи дози може да индуцира главоболие, което не трябва да се лекува с по-високи дози на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат информирани, когато е необходимо.

Аналгетична нефропатия



Рутинният прием на аналгетик, особено комбинацията от няколко аналгетични вещества, може да доведе до трайно увреждане на бъбреците, включително с риск от бъбречна недостатъчност. Пациентите трябва да бъдат информирани, когато е необходимо.

Лабораторни изследвания:

В зависимост от продължителността на терапията с диклофенак, настоятелно се препоръчва проследяване на серумната йонограма, алкално-киселинното равновесие, водния баланс и активността на чернодробните ензими, както и чернодробната и бъбречната функция, кръвната картина, кръвната коагулация и изследване за окултни кръвоизливи.

Ако се прилага едновременно с перорални антидиабетични средства, трябва да се контролират нивата на кръвната захар.

Нивата на калия в серума трябва да се проследяват внимателно, ако се прилагат калий-съхраняващи диуретици.

Ако пациентът е лекуван с антикоагуланти, трябва да се проследява кръвната коагулация.

За допълнителни препоръки вижте точка 4.5.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ОРФЕНАДРИН

Продължителното приложение на орфенадрин може да доведе до резистентност към терапията. Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор не е показан за продължително лечение, поради това този ефект не може да бъде очакван.

Кръвното налягане на хипотонични пациенти трябва да се контролира след интравенозното инжектиране и преди пациентът да напусне лечебното заведение.

Информация относно помощните вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа около 1 090 mg (1,09 g) натрий на доза, които са еквивалентни на приблизително 54,5 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на натрий.

Максималната дневна доза от този продукт (съдържа приблизително 2 180 mg натрий) е еквивалентна на приблизително 109 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на натрий.

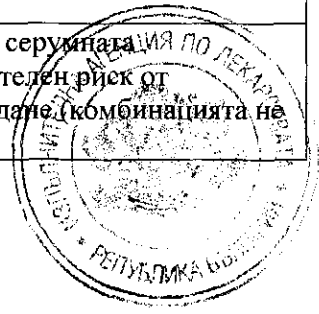
Счита се, че Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор има високо съдържание на натрий. Това трябва да се има предвид специално при хора на диета с ниско съдържание на сол.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

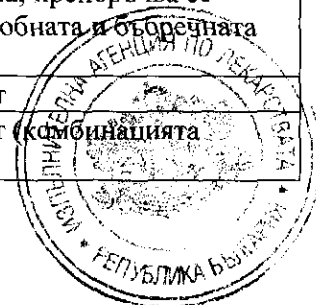
Следните взаимодействия могат да възникнат:

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИКЛОФЕНАК

Комбинация на диклофенак с:	Възможни реакции:
Други НСПВС	Засилване на нежеланите ефекти, особено повишен риск от стомашно-чревно разязвяване или кървене (вж. точка 4.4) (комбинацията не се препоръчва).
Ацетилсалицилова киселина	Обратимо понижаване на серумната концентрация с допълнителен риск от стомашно-чревно увреждане (комбинацията не се препоръчва).



Антитромбоцитни средства и антикоагуланти	Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременно приложение може да повиши риска от кървене (вж. точка 4.4). Въпреки че клиничните изследвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има съобщения за повишен риск от кръвоизлив при пациенти, които получават едновременно диклофенак и антикоагуланти. По тази причина се препоръчва внимателно наблюдение на такива пациенти.
Сърдечни гликозиди (напр. дигоксин)	Повишение на кръвното ниво на гликозидите – препоръчва се постоянен контрол на плазмените нива на гликозидите и коригиране на дозата.
АСЕ-инхибитори Ангиотензин II антагонисти	Понижение на антихипертензивния ефект (препоръчва се контрол на кръвното налягане); По-висок риск от нефротоксичност поради инхибирането на циклооксигеназата (остра бъбречна недостатъчност, особено при дехидратирани пациенти), както и по-висок риск от хиперкалиемия (препоръчва се контрол на бъбречната функция и на нивото на калия, необходимо е достатъчно хидратиране).
Фуросемид и други бримкови диуретици Антихипертензивни средства	Понижение на антихипертензивния ефект (препоръчва се контрол на кръвното налягане).
Диуретици	Понижение на антихипертензивния ефект (препоръчва се контрол на кръвното налягане); По-висок риск от нефротоксичност, индуцирана от диклофенак (препоръчва се контрол на бъбречната функция; необходимо е достатъчно хидратиране)
Калий-съхраняващи диуретици	Повишена мощност, свързана с повишените серумни нива на калия, които поради това трябва да се проследяват често.
Кортикостероиди	Повишение на честотата на стомашно-чревно разязвяване или кървене (вж. точка 4.4)
Селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs)	Повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4).
Бифосфонати	Клиничните проучвания показват по-висок риск от стомашно-чревно кървене или възможност за бъбречно увреждане (с клодронат) – препоръчва се проследяване.
Пентоксифилин Алкохол	Повишен риск от стомашно-чревно кървене (комбинацията трябва да се избягва)
Циклоспорин	По-висок риск от стомашно-чревно увреждане, нефро- и хепатотоксичност (комбинацията трябва да се избягва или диклофенак трябва да се прилага в по-ниска доза; препоръчва се проследяване на чернодробната и бъбречната функция).
Триамтерен	Бъбречна недостатъчност
Такролимус	Бъбречна недостатъчност (комбинацията трябва да се избягва)



Мощни инхибитори на CYP2C9 (напр. сулфинпиразон и вориконазол)	Значително повишение на плазмените нива на диклофенак поради инхибирането на неговия метаболизъм (препоръчва се намаление на дозата на диклофенак и проследяване).
Моклобемид	Повишен ефект на диклофенак
Колестирамин, Колестипол	Забавена или намалена резорбция на диклофенак. Диклофенак трябва да се прилага 1 час преди или 4-6 часа след прилагането на тези вещества.
Метотрексат	Диклофенак може да инхибира тубуларния бъбречен клирънс на метотрексат, като така повишава нивата на метотрексат. Препоръчва се внимание, когато НСПВС, включително диклофенак, се прилагат по-малко от 24 часа преди или след лечение с метотрексат, тъй като кръвните концентрации на метотрексат могат да се повишат и токсичността на това вещество да се засили.
Литий Фенитоин	Повишение на техните плазмени концентрации – препоръчва се непрекъснат контрол на плазмените нива и коригиране на дозата.
Перорални антидиабетични средства	Възможни са флуктуации на кръвната глюкоза (препоръчва се засилено проследяване на нивото на кръвната глюкоза).
Хинолони	Конвулсии (комбинацията не се препоръчва)
Аналози на простагландините	В изолирани случаи се съобщава за миокардна некроза и анафилактичен шок.
Зидовудин	Повишен риск от хематологична токсичност

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, СВЪРЗАНИ С ОРФЕНАДРИН

Комбинация на орфенадрин с:	Възможни реакции:
Амантадин МАО-инхибитори Хинидин Трициклически антидепресанти	Засилен антихолинергичен ефект
Леводопа	Засилен антипаркинсонов ефект
Транквилизатори	Ускорен метаболизъм → понижени кръвни нива на транквилизаторите
Декстропропаксифен	Тремор, дезориентация, тревожност
Тироксин	Орфенадрин може да повлияе измерените стойности на тироксин, както и тиреоидната функция (повишени плазмени нива на белтъчносвързания тироксин).
Хлорпромазин	По-висок риск от хипотермия

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

ДИКЛОФЕНАК:

Бременност



Инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембриофеталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт и от сърдечна малформация и гастросхизис след употреба на инхибитор на простагландиновата синтеза по време на ранна бременност. Предполага се, че рискът се увеличава с увеличаване на дозата и продължителността на терапията. Абсолютният риск от сърдечно-съдова малформация се увеличава от по-малко от 1% до приблизително 1,5 %.

Доказано е, че при животни приложението на инхибитор на простагландиновата синтеза води до увеличаване на пре- и постимплантационната загуба и до ембриофетален леталитет. Освен това се съобщава за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, на които е прилаган инхибитор на простагландиновата синтеза в периода на органогенезата.

От 20-ата седмица от бременността нататък употребата на Неодолпасе 75 mg/30 mg може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване му. За това, по време на първото и второто тримесечие на бременността Неодолпасе 75 mg/30 mg не трябва да се прилага освен при категорична необходимост. Ако Неодолпасе 75 mg/30 mg се използва от жена, която се опитва да забременее, или по време на първото и второто тримесечие на бременността, трябва да се поддържа възможно най-ниската доза и продължителността на лечение трябва да е възможно най-кратка. След експозиция на Неодолпасе 75 mg/30 mg в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион. Употребата на Неодолпасе 75 mg/30 mg трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион.

По време на третото тримесечие на бременността всички инхибитори на простагландиновата синтеза могат:

- да изложат плода на следните рискове:
 - кардио-пулмонална токсичност (преждевременно свиване/затваряне на ductus arteriosus и белодробна хипертония);
 - бъбречна дисфункция (виж по-горе);
- да изложат майката и новороденото, в края на бременността, на следните рискове:
 - възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегатен ефект, който може да настъпи дори при много ниски дози.
 - потискане на маточните контракции, водещо до забавяне или удължаване на раждането.

Затова Неодолпасе 75 mg/30 mg е противопоказан по време на третото тримесечие на бременността (вижте точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Както другите НСПВС, диклофенак преминава в кърмата в малки количества. Поради това, диклофенак не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Простагландините играят важна роля за овулацията, имплантацията и васкуларизацията на плацентата. Подобно на други НСПВС, употребата на диклофенак може да увреди женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат затруднения да забременеят или които са подложени на изследвания за инфертилитет, трябва да се помисли за преустановяване на диклофенак.

ОРФЕНАДРИН:

Бременност

Няма опит или опитът с употребата на орфенадринов цитрат по време на първото тримесечие на бременността е ограничен. Няма опит с употребата на орфенадринов цитрат по време на



второто и третото тримесечие на бременността. Проучванията при животни по отношение на репродуктивната токсичност са недостатъчни. Потенциалният риск за хората е неизвестен. Поради това, орфенадриновия цитрат трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Кърмене

Не е известно дали орфенадриновия цитрат се екскретира в кърмата при човека. Поради това, орфенадриновия цитрат трябва да се използва по време на кърмене само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор в умерена степен повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите, които получат зрителни нарушения, замаяност, световъртеж, сънливост или други нарушения на централната нервна система, докато приемат Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съответно информирани, особено по отношение на комбинирането с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните честоти:

Много чести	(>1/10)
Чести	(>1/100, <1/10)
Нечести	(>1/1 000, <1/100)
Редки	(>1/10 000, <1/1 000)
Много редки	(<1/10 000)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИКЛОФЕНАК

Най-често наблюдаваните нежелани реакции засягат стомашно-чревния тракт. Има случаи на поява на пептична язва, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога с фатален изход, особено при пациенти в старческа възраст. Описани са случаи на гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, афтозен стоматит, обостряне на съществуващ улцерозен колит или болест на Crohn след приложение на НСПВС (вж. точка 4.4). Гастрит е наблюдаван по-рядко.

Съобщава се за оток, високо кръвно налягане и сърдечна недостатъчност във връзка с лечение с НСПВС.

Следните нежелани лекарствени реакции включват съобщените при краткотрайна или продължителна употреба на диклофенак:

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Сърдечни нарушения	
Много редки	Сърцебиене, болка в гърдите, оток, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт
С неизвестна честота	Синдром на Kounis
Нарушения на кръвта и лимфната система	



Системо-органичен клас Честота	Нежелана реакция
Много редки	Инхибиране на тромбоцитната агрегация, риск от кръвоизлив, тромбоцитопения, пурпура, левкопения, панцитопения, агранулоцитоза, анемия (включително хемолитична и апластична анемия), панмиелопатия, еозинофилия
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, световъртеж
Редки	Замаяност, сънливост, безпокойство, възбуда
Много редки	Сензорни нарушения (включително парестезия), психични нарушения, дезориентация, конвулсии, тревожност, тремор, асептичен менингит, вкусови нарушения, инсулт
Нарушения на очите	
Много редки	Зрителни нарушения (замъглено зрение или двойно виждане)
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки	Световъртеж
Много редки	Преходни нарушения на слуха, шум в ушите
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Астма (включително диспнея)
Много редки	Пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болка в епигастриума, липса на апетит, гадене, повръщане, диария, коремни спазми, диспепсия, анорексия, метеоризъм, флатуленция
Редки	Гастрит, стомашно-чревен кръвоизлив (също и окултен), пептична язва със или без кървене и/или перфорация, хематемеза, мелена, хеморагична диария
Много редки	Оплаквания в долната част на корема (напр. неспецифичен хеморагичен колит и обостряне на улцерозен колит или болест на Crohn), запек, стоматит (включително улцерозен стоматит), глосит, езофагеални лезии, чревни стриктури, подобни на диафрагма, панкреатит
С неизвестна честота	Ишемичен колит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Задържане на натрий и вода
Много редки	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, интерстициален нефрит, нефротичен синдром, протеинурия, бъбречна папиларна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив, екзантем
Редки	Уртикария



Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Много редки	Обратима алоpecia, булозни обриви, екзема, еритродермия, пурпура (също и алергична пурпура), синдром на Stevens-Johnson (erythema exsudativum multiforme), синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза), ексфолиативен дерматит, реакция на фоточувствителност, сърбеж
Инфекции и инфестации	
Много редки	Влошаване на възпаление, свързано с инфекция (напр. развитие на некротизиращ фасциит)
Съдови нарушения	
Много редки	Хипертония, васкулит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Болка на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, възпаление на вената, тромбофлебит
Редки	Оток, некроза на мястото на инжектиране
Много редки	Абсцес на мястото на инжектиране
Нарушения на имунната система	
Редки	Свръхчувствителност, анафилактични и анафилактоидни системни реакции, включително хипотония, шок и бронхоспазъм
Много редки	Ангионевротичен оток (включително оток на лицето), оток на езика, вътрешен оток на ларинкса, включително трахеална стеноза, диспнея
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Временно повишаване на трансаминазите
Редки	Различни степени на чернодробно увреждане, хепатит със или без иктер
Много редки	Фулминантен хепатит, чернодробна некроза, остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много редки	Импотентност
Психични нарушения	
Много редки	Дезориентация, депресия, безсъние, тревожност, кошмари, раздразнителност, психотични нарушения

Данните от клиничните проучвания и епидемиологичните данни еднакво сочат към повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт), свързани с употребата на диклофенак, особено при висока доза (150 mg дневно) и при продължително лечение (вж. точка 4.3 и 4.4 Противопоказания и Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пациентите трябва да бъдат информирани за необходимостта от преустановяване на лечението с диклофенак и да се консултират с лекар незабавно, ако се появят следните симптоми на потенциално сериозни нежелани реакции:

- стомашно разстройство, киселини или болка в стомаха
- хематемеза, мелена или хематурия

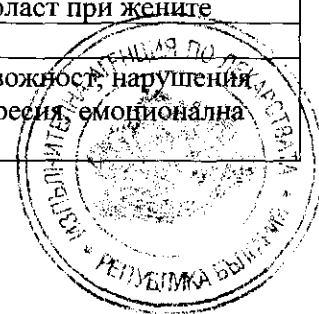


- кожни реакции като обрив или сърбеж
- затруднения в дишането, респираторен дистрес или недостиг на въздух, оток в областта на главата
- пожълтяване на кожата или очите
- силно изтощение заедно с липса на апетит
- персистираща болка в гърлото, рани в устата, изтощение или повишена температура
- кръвене от носа, кожен кръвоизлив
- подуване на лицето, краката или ходилата
- намалена екскреция на урина заедно с тежко изтощение
- силно главоболие или скованост на врата
- болка в гърдите
- замъглено съзнание

НЕЖЕЛАНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, СВЪРЗАНИ С ОРФЕНАДРИН

са предимно свързани с парасимпатолитичния ефект на орфенадрин.

Системо-органен клас	Нежелана реакция
Честота	
Сърдечни нарушения	
С неизвестна честота	Тахикардия, сърцебиене
Нарушения на нервната система	
Чести	Умора, световъртеж
Нечести	Главоболие, мускулен тремор, дисфагия и нарушения на речта, нарушения на мисленето, нарушения на апетита и вкуса
С неизвестна честота	Слабост, замаяност, безпокойство
Нарушения на очите	
Чести	Зрителни нарушения
Нечести	Болка, сухота в очите
С неизвестна честота	Временни нарушения на акомодацията, повишено очно налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Ринит, болка в гърдите
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене
Нечести	Сухота в устата, коремна болка, запек, диария
С неизвестна честота	Повръщане, липса на апетит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Задържане на урина, инконтиненция на урина
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Екзантем
С неизвестна честота	Понижена секреция на потните жлези (акумулиране на топлина!), зачервяване на кожата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Дискомфорт, слабост в краката
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Парене в гениталната област при жените
Психични нарушения	
Нечести	Еуфория, нервност, тревожност, нарушения на съня, объркване, депресия, емоционална лабилност



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/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. Дамян Груев № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

ДИКЛОФЕНАК:

Няма типична клинична картина след предозиране на диклофенак.

Предозирането може да предизвика симптоми като повръщане, стомашно-чревен кръвоизлив, диария, световъртеж, шум в ушите и спазми. В случай на значително отравяне са възможни остра бъбречна недостатъчност и чернодробно увреждане, както и респираторна депресия и цианоза.

ОРФЕНАДРИН:

При остро предозиране на орфенадрин се наблюдава следната картина: гореща, суха кожа, изпотяване, зачервяване, сухота на лигавиците, повишена честота на дишане, разширени зеници, нарушения на мотилитета, мускулен тремор, атаксия, тонични и клонични спазми, халюцинации, анурия, сърдечна аритмия, сърдечна недостатъчност, изтощение, колапс, загуба на съзнание и нарушения на електролитния баланс и алкално-киселинното равновесие.

Терапия

ДИКЛОФЕНАК:

Няма специфичен антидот.

Лечението на предозирането се състои в симптоматично лечение и поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените признаци. Поддържащите мерки и симптоматичното лечение трябва да се прилагат при усложнения като хипотония, бъбречна недостатъчност, спазми, стомашно-чревно нарушение и респираторна депресия.

Специални мерки като форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия вероятно не са от полза за елиминиране на НСПВС поради високата степен на свързване с протеините и екстензивния метаболизъм.

ОРФЕНАДРИН:

- Форсирана диуреза за увеличаване на обема на урината и промивка на пикочния мехур,
- Перитонеална диализа, хемодиализа,
- Поддържащи мерки: интравенозно хидратиране и мерки за регулиране на кръвообращението в зависимост от симптомите.

При лечението на антихолинергичното действие, индуцирано от орфенадрин, може да се има предвид терапия с физостигмин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични продукти, нестероидни:
Диклофенак, комбинации
АТС код: M01AB55

Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор представлява комбинация от аналгетично, нестероидно антиревматично средство (диклофенак) и вещество за облекчаване на спазмите на скелетната мускулатура (орфенадрин) и се използва за лечение на остра болка и възпаление. Тази комбинация дава възможност да се наруши порочния кръг от болка и мускулна контракция (кръг на болката). Болката, свързана със спазми, се лекува с миорелаксанти, докато възпалението без спастична компонента се лекува с аналгетичното и антифлогистичното средство.

Диклофенак (o-[(2,6-дихлорофенил)-амино]-фенилацетат), производно на фенилоцетната киселина, е нестероидно антиревматично средство с аналгетични, антифлогистични и антипиретични свойства. Той действа главно чрез инхибиране на циклооксигеназата и синтеза на простагландините. В по-високи дози диклофенак намалява синтеза на продуктите на липооксигеназния път (напр. левкотриени) и е обратим инхибитор на експериментално отключената агрегация на тромбоцитите.

Орфенадрин (2-диметиламиноетил-2-метил-бензхидрилетиер) е високоефективен миорелаксанти, който действа посредством централната нервна система. Орфенадрин повлиява само патологично повишения мускулен тонус. Болката, предизвикана от спазми на скелетните мускули, се повлиява особено добре от лечение с орфенадрин. Освен това, орфенадрин има парасимпатолитични, локално анестезиращи и слаби антихистаминови свойства.

5.2. Фармакокинетични свойства

ДИКЛОФЕНАК

Абсорбция

Най-високите плазмени нива на диклофенак се достигат непосредствено след инфузията. Инфузията на диклофенак води до бързо начало на ефекта.

Освен това, поради инфузията се избягват максимални плазмени концентрации.

След интравенозна инфузия на 75 mg диклофенак за период от 2 часа се достига средна максимална плазмена стойност от 1,9 микрограма/ml.

Плазмената концентрация е линейно пропорционална на приложената доза. 2 – 4 часа след инфузията, максимална концентрации се достига в синовиалната течност и се задържа на по-високо ниво (отколкото в плазмата) в продължение на до 12 часа.

Разпределение и биотрансформация

Системната бионаличност след интравенозно приложение е приблизително двойно по-голяма от тази след перорално или ректално приложение на същата доза, защото приблизително половината от активното вещество се метаболизира (ефект на първо преминаване) по време на първото преминаване през черния дроб след перорално или ректално приложение.

В терапевтични дози диклофенак се свързва с протеините в 99,7% (главно с албумин).

Елиминиране

Елиминирането от синовиалната течност е по-бавно (елиминационен полуживот 3 – 6 часа) отколкото елиминирането от плазмата (елиминационен полуживот 1 – 2 часа).

Приблизително 60% от приложената доза се елиминира през бъбреците като частично ефективни метаболити, под 1% се елиминира в непроменен вид, останалата част от дозата се елиминира чрез метаболизиране през жлъчката и с фекалиите.

Фармакокинетиката на диклофенак не е свързана с възрастта. Ако се спазват препоръчаните интервали на дозиране, не се очаква кумулиране и при пациентите с увредена бъбречна или чернодробна функция.



ОРФЕНАДРИН

Абсорбция

Най-високото плазмено ниво се открива още 2 минути след интравенозно приложение.

Разпределение и биотрансформация

Проучванията доказват, че около 90% от орфенадрин се свързва с плазмените протеини.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на орфенадрин е 14 часа. Веществото се метаболизира в голяма степен и се елиминира главно през бъбреците.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Диклофенак

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Има проучвания върху различни видове животни относно хроничната токсичност. В рамките на токсичните дози са наблюдавани само разязвяване на СЧ тракт и промени в кръвната картина.

Диклофенак няма ефект върху фертилитета на родителите (плъхове) или върху пре-, пери- и постнаталното развитие на малките. Не са открити тератогенни ефекти при мишки, плъхове и зайци. В различни проучвания (животни) не са намерени мутагенни ефекти нито *in vitro*, нито *in vivo* и също така не е наблюдаван карциногенен потенциал при продължителни проучвания на плъхове и мишки.

Концентрации на диклофенак натрий, приложен *in vitro* (заешки клетки), съответстващи на концентрациите, достигнати в човешка плазма или синовиалната течност, не потискат биосинтезата на протеогликаните в хрущяла.

Орфенадрин

Проучванията на токсичността при многократно прилагане не отговарят на съвременните стандарти.

Многократното приложение на кучета (перорално до 60 mg/kg телесно тегло в продължение на 8 седмици, последвано от до 150 mg/kg телесно тегло за 5 седмици, винаги 5 дни/седмица) не показва ефект върху телесното тегло, кръвната картина и бъбречната функция.

След перорално приложение на 20 mg/kg телесно тегло при кучета в продължение на 5 месеца се установява левкоцитоза, но не се откриват хистопатологични изменения в изследваните органи.

При извършените проучвания на орфенадрин *in vitro* не са открити мутагенни ефекти нито клинично значим генотоксичен потенциал. Не са известни проучвания, анализиращи карциногенния потенциал.

Има различни неклинични проучвания на репродуктивната токсичност при мишки, плъхове и зайци, които са недостатъчни, а също така са и зле документирани. Резултатите са неубедителни, въпреки това не може да бъде изключен ембриотоксичен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1. Списък на помощните вещества

Ацетилцистеин
Ябълчена киселина
Натриево-ЕДТА
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Смесването с други лекарствени продукти може да се извърши само ако е изследвана съвместимостта.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3. Срок на годност

Срок на годност в оригиналната опаковка:
1 година

Срок на годност след първо отваряне на опаковката:
Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор трябва да се използва веднага след първото отваряне на опаковката. Останалият разтвор трябва да се изхвърли.

Срок на годност след смесване с други компоненти:
От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при стайна температура, освен ако смесването не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия и съвместимостта на смесите е гарантирана (вж. точка 6.6.).

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.
Съхранявайте бутилката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Съгласна бутилка от 250 ml (Ph. Eur. тип II) с халогенбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка.

Размер на опаковките: 1 x 250 ml; 5 x 250 ml; 10 x 250 ml.

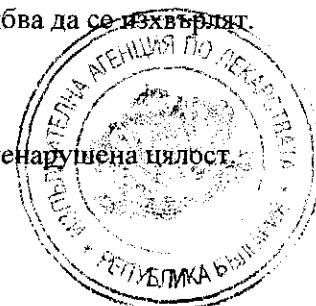
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След първото отваряне на опаковката, разтворът трябва да се използва незабавно.
Неизползваният разтвор, както и разтворът, останал след инфузията, трябва да се изхвърлят.

Само за еднократна употреба.

Трябва да се използват само бистри и безцветни разтвори в опаковки с ненарушена цялост.



Ако Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор се смесва с други лекарствени продукти, трябва да се гарантират асептични условия, подходящо смесване и да обърне специално внимание на съвместимостта.

Смеси на Неодолпасе 75 mg/30 mg инфузионен разтвор с например дексаметазон, преднизолон, омепразол, лидокаин, ранитидин, метоклопрамид или езомепразол са изследвани за съвместимост.

Съвместимостта е валидна само при известни определени съотношения на смесване. Специфична информация за тези съотношения на смесване се предоставя при поискване от притежателя на разрешението за употреба.

Съвместимостта трябва да бъде контролирана най-малко визуално (все пак са възможни невидими химични, съответно терапевтични несъвместимости).

Инфузията на сместа трябва да приключи в рамките на 24 часа.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20030045

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

Дата на първо разрешаване: 20.01.2003 г.
Дата на последно подновяване: 10.04.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

