

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Neodolpasse 75 mg/30 mg raztopina za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Neodolpasse vsebuje:

	kakovostna in količinska sestava v 1 ml raztopine	kakovostna in količinska sestava na velikost pakiranja
<b>učinkovina</b>	<b>količina v 1 ml</b>	<b>količina v 250 ml</b>
natrijev diklofenakat (kar ustreza 69,6 mg diklofenaka in 5,4 mg natrija	0,3 mg	75 mg
orfenadrinijev citrat	0,12 mg	30 mg

Elektroliti v 250 ml:

Na<sup>+</sup> : približno 47,5 mmol (1,09 g)

Pomožna snov z znanim učinkom:

natrij

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Bistra in brezbarvna raztopina.

Osmolarnost: približno 303 mosm/l

pH: 7.0-8.0

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Neodolpasse je indicirano za zdravljenje akutnih bolečinskih stanj in vnetij. Indikacije so med drugim:

- radikularna in vertebrogena bolečina,
- bolečina, povezana z revmatskimi boleznimi,
- pooperacijske bolečine po nevrokirurških posegih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Smernice za odmerjanje pri odraslih in mladostnikih, starejših od 14 let:

- Dnevni odmerki zdravila Neodolpasse so ponavadi 250 ml.

- V izjemnih primerih je mogoče uporabiti dve 250 ml infuziji na dan, vendar mora od konca prve infuzije do začetka druge preteči vsaj 8 ur.
- Infundiranje 250 ml zdravila Neodolpasse mora trajati od 1,5 do 2 uri.
- Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerjanje ustrezno zmanjšati.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

#### Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic:

Študij o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni. Zato morajo takšni bolniki dobivati najmanjši učinkoviti odmerek, delovanje ledvic pa je treba kontrolirati. Zdravilo Neodolpasse je kontraindicirano pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:

Študij o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni. Zato morajo takšni bolniki dobivati najmanjši učinkoviti odmerek, aktivnost jetrnih encimov pa je treba kontrolirati. Zdravilo Neodolpasse je kontraindicirano pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Starejši bolniki (nad 65 let):

Študij o varnosti in učinkovitosti pri starejših bolnikih (nad 65 let) ni. Dobro je znano, da je incidenca neželenih učinkov NSAIDs (nesteroidnih protivnetnih zdravil) pri starejših večja. Zato morajo takšni bolniki dobivati najmanjši učinkoviti odmerek (glejte poglavje 4.4).

#### Otroci in mladostniki do 14 let:

Zdravilo Neodolpasse je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih do 14 let (glejte poglavje 4.3).

#### Način uporabe:

Za intravensko infundiranje.

Zaradi majhne osmolarnosti raztopine (približno 303 mosm/l) je zdravilo Neodolpasse mogoče infundirati v periferno veno.

Uporabite samo bistre in brezbarvne raztopine iz nepoškodovanih vsebnikov. Zdravilo Neodolpasse je treba uporabiti takoj po prvem odprtju vsebnika. Vso neporabljeno raztopino je treba zavreči (glejte poglavji 6.2 in 6.6).

#### Trajanje zdravljenja:

Zdravljenje praviloma traja od 5 do 10 dni.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- anamneza astme, urtikarije ali akutnega rinitisa po uporabi acetilsalicilne kisline ali drugega zaviralca sinteze prostaglandinov ali NSAIDs
- motnje hematopoeze, porfirije, hemoragične diateze
- cerebralna krvavitev ali druge akutne krvavitvene motnje
- miastenija gravis, bulbarna paraliza
- glavkom z ozkim zakotjem
- potrjeno kongestivno srčno popuščanje (razred NYHA II–IV), ishemična bolezen srca, periferna arterijska bolezen in/ali možganskožilna bolezen
- tahiaritmija
- aktiven peptični ulkus/krvavitev
- ponavljajoč se peptični ulkus/krvavitev (anamneza o dveh ali več ponovitvah dokazane ulceracije ali krvavitve)
- anamneza krvavitve ali perforacije v prebavilih, povezanih s predhodno uporabo z NSAIDs

- gastrointestinalna stenoza
- megakolon, paralitični ileus
- huda okvara jeter
- huda okvara ledvic
- zastoj urina (npr. povezan z adenomom prostate, hipertrofija prostate ali obstrukcija mehurja)
- tretje trimesečje nosečnosti
- zdravilo Neodolpasse je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih do 14 let

Upoštevati je treba splošne kontraindikacije za infuzijsko zdravljenje, npr. hipervolemijo, dekompenzirano srčno popuščanje, hudo okvarjeno delovanje ledvic z anurijo ali oligurijo ter pljučni ali možganski edem.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Med infundiranjem zdravila Neodolpasse je treba nadzirati krvni tlak, srčno frekvenco in dihanje. V primeru hudih težav ali bolečin med aplikacijo je infuzijo treba ustaviti. Zaradi tveganja za kontaminacijo z bakterijami je treba pri vseh manipulacijah strogo upoštevati aseptično ravnanje.

Diklofenak lahko povzroča preobčutljivostne reakcije in lahko izzove astmatične napade. Zato je treba bolnike pred začetkom infuzije zdravila Neodolpasse natančno povprašati po preobčutljivostnih reakcijah (npr. anamnezi alergijskega rinitisa, kroničnih okužb dihal ali bronhialne astme).

Alergijske reakcije, vključno z anafilaktično/anafilaktoidno reakcijo, se lahko pojavijo tudi v primeru, da bolnik še nikdar prej ni dobil zdravila Neodolpasse ali drugih zdravil, ki vsebujejo diklofenak.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Neodolpasse in NSAIDs, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2 – izjema je nizkoodmerna uporaba acetilsalicilne kisline kot antiagregacijskega sredstva.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Pri starejših bolnikih so neželene reakcije na NSAIDs pogostejše; to še zlasti velja za krvavitve in perforacije prebavil, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.2).

Zaradi pomena prostaglandinov za ledvični pretok krvi je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca ali ledvic, pri starejših bolnikih, bolnikih, ki jemljejo diuretike, in pri hipovolemičnih bolnikih (npr. med perioperacijsko fazo velikih kirurških posegov). V primeru uporabe zdravila Neodolpasse pri takšnih bolnikih je zato treba nadzirati delovanje ledvic.

Učinkovito protibolečinsko zdravljenje lahko prikrije znake in simptome osnovne bolezni. V primeru novih simptomov okužbe ali poslabšanja simptomov okužbe je treba pretehtati indikacijo za antiinfekcijsko/antibiotično zdravljenje.

Opisano je bilo tudi aktiviranje latentnih okužb in prikritje kliničnih simptomov po reaktiviranju že obvladane okužbe. To je treba upoštevati, da ne bi prišlo do zamude pri ustreznem zdravljenju okužbe.

To zdravilo vsebuje približno 47,5 mmol natrija na odmerek (250 ml raztopine za infundiranje). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

**OPOZORILA, KI SE NANAŠAJO NA DIKLOFENAK:**

##### Gastrointestinalni sistem

Bolnike s prebavnimi težavami je treba natančno nadzirati.

Pri vseh nesteroidnih protivnetnih zdravilih so opisane krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih, ki so lahko usodne in se pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, z opozorilnimi simptomi oz. anamnezo o resnih učinkih na prebavilih ali brez takšnih simptomov oz. anamneze.

Tveganje za krvavitev, razjedo ali perforacijo v prebavilih je večje ob naraščajočih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z anamnezo razjede, zlasti če je zapletena s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3), in pri starejših bolnikih. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo. Pri takšnih bolnikih pride v poštev kombinirana terapija z zaščitnimi sredstvi (npr. mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke); to velja tudi za bolnike, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z nizkoodmerno acetilsalicilno kislino ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo ogroženost prebavil (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Sočasno pitje alkoholnih pijač povečuje nevarnost gastrointestinalnih krvavitev.

Bolniki (še zlasti starejši bolniki) z anamnezo toksičnih učinkov na prebavilih morajo zdravniku povedati za vse neobičajne trebušne simptome, še posebej pa za krvavitve v prebavila, predvsem v prvih obdobjih zdravljenja.

NSAIDs je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (enterokolitis, ulcerativni kolitis, Crohnova bolezen), ker se jim stanje lahko poslabša (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki lahko povečajo tveganje za ulceracijo ali krvavitev, npr. s peroralnimi kortikosteroidi, antikoagulanti, selektivnimi zaviralci privzema serotonina ali antiagregacijskimi zdravili, kakršno je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Če se bolniku med uporabo zdravila Neodolpasse pojavi krvavitev ali ulceracija v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z diklofenakom, so lahko povezana s povečanim tveganjem za dehiscenco gastrointestinalne anastomoze. Ob uporabi diklofenaka po gastrointestinalnem kirurškem posegu sta potrebna skrben zdravniški nadzor in previdnost.

### Krvni obtok

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z motnjami koagulacije in trombocitopenijo.

### Centralni živčni sistem

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudimi psihičnimi boleznimi, epilepsijo in parkinsonizmom.

### Srčno-žilni in cerebrovaskularni sistem

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) so poročali o zadrževanju tekočin in edemu, zato je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim dekompenziranim srčnim popuščanjem.

Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba diklofenaka (zlasti visokih odmerkov (150 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju) povezana s povečanim tveganjem za pojav arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. miokardnega infarkta ali možganske kapi) (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje) se lahko zdravi z diklofenakom le po skrbni presoji. Kardiovaskularno tveganje zaradi diklofenaka se lahko poveča s povečevanjem odmerka in s trajanjem izpostavljenosti zdravlilu, zato mora biti zdravljenje čim krajše in z najmanjšim učinkovitim dnevnim odmerkom. Potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje je treba redno preverjati.

Pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom pod 100 mm Hg oz. pri tistih z nestabilnimi stanji obtočil, npr. začetno cirkulacijsko odpovedjo zaradi miokardnega infarkta, politravme ali začetnega cirkulacijskega šoka, je treba natančno pretehtati tveganje in koristi.

### Jetra

Previdnost je potrebna pri bolnikih z motnjami jetrne funkcije.

Kot ostala nesteroidna antirevmatska zdravila lahko diklofenak vodi do povišanja serumske aktivnosti enega ali več jetrnih encimov.

V primeru dolgotrajnejše okvare delovanja jeter ali poslabšanja takšne okvare je treba zdravljenje z zdravilom Neodolpasse nemudoma prekiniti.

Hepatitis se lahko pojavi brez prodromnih simptomov.

Pri bolnikih z jetrno porfirijo lahko diklofenak sproži napad.

### Ledvice

Previdnost je potrebna pri bolnikih z motnjami ledvične funkcije.

### Koža

Izredna previdnost je potrebna pri bolnikih s kožnim eritematoznim lupusom.

Zelo redko so bile z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil povezane resne kožne reakcije, nekatere s smrtnim izidom, med njimi eksfoliacijski dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8). Kot kaže, te reakcije bolnike najbolj ogrožajo zgodaj med zdravljenjem; večinoma se pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Uporabo zdravila Neodolpasse je treba prekiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, sprememb na sluznicah ali kakšnih drugih znakov preobčutljivosti.

### Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo bronhialne astme, kroničnih bolezni dihal, alergijskega rinitisa ali drugih preobčutljivostnih reakcij. Preobčutljivostne reakcije lahko napredujejo tudi do Kounisovega sindroma, tj. hude alergijske reakcije, ki lahko privede do miokardnega infarkta. Simptomi tovrstnih reakcij lahko vključujejo bolečino v prsnem košu, ki se pojavi v povezavi z alergijsko reakcijo na diklofenak.

### Elektroliti

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hipernatriemijo ali hiperkaliemijo.

### Laboratorijske preiskave

Nadzirati je treba serumski ionogram, acido-bazno ravnovesje, ravnovesje vode, serumsko aktivnost jetrnih encimov, delovanje ledvic, krvno sliko, koagulacijo krvi in okultno kri v blatu.

Če se zdravilo Neodolpasse uporablja hkrati s peroralnimi antidiabetiki, je treba nadzirati koncentracijo glukoze v krvi.

Če se zdravilo Neodolpasse uporablja hkrati z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, je treba natančno nadzirati koncentracijo kalija v serumu.

Če se zdravilo Neodolpasse uporablja hkrati z antikoagulanti, je treba natančno nadzirati koagulacijo krvi.

#### OPOZORILA, KI SE NANAŠAJO NA ORFENADRIN:

Dolgotrajna nepretrgana uporaba orfenadrina lahko povzroči odvisnost. Ker pa nepretrgana uporaba zdravila Neodolpasse ni predvidena, se tega pri tem zdravilu ni treba bati.

#### Informacije o pomožnih snoveh z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje približno 1,09 g natrija na odmerek (steklenico), kar je približno enako 54,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2g.

Največji dnevni odmerek tega zdravila vsebuje približno 2,18 g natrija, kar je približno enako 109 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2g.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravilu Neodolpasse je treba upoštevati možnost naslednjih medsebojnih delovanj:

Diklofenak:

Sočasno uporabljeno zdravilo	Možne reakcije
litij fenitoin srčni glikozidi	povečanje koncentracije teh snovi v plazmi
kinoloni	konvulzije
metotreksat	aplikacija diklofenaka manj kot 24 ur pred ali po terapiji z metotreksatom lahko poveča koncentracijo metotreksata in s tem njegove toksične učinke
glukokortikoidi	večje tveganje za gastrointestinalne ulceracije in krvavitve (glejte poglavje 4.4)
difosfonati pentoksifilin alkohol	večje tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4)
antikoagulanti in antitrombotiki	sočasno dajanje lahko poveča tveganje za krvavitve, zato je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Čeprav klinične študije ne kažejo vpliva diklofenaka na delovanje antikoagulantov, pri bolnikih, ki hkrati prejema diklofenak in antikoagulate, obstajajo poročila o povečanem tveganju za krvavitve. Zato se priporoča skrbno spremljanje takih bolnikov.
selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRIs)	večje tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4)
zidovudin	večje tveganje za hematotoksične učinke
triamteren	odpoved ledvic
moklobemid	močnejši učinek diklofenaka
drugi nesteroidni antirevmatiki	povečanje neželenih učinkov
diuretiki, ki varčujejo s kalijem zaviralci agregacije trombocitov	povečanje učinkov teh zdravil
zaviralci ACE ciklosporin takrolimus diuretiki	večje tveganje za nefrotoksične učinke zaradi diklofenaka
zaviralci ACE diuretiki, ki varčujejo s kalijem	večje tveganje za hiperkaliemijo

antikoagulanti	NSAIDs lahko povečajo učinke antikoagulantov (glejte poglavje 4.4) → večje tveganje za krvavitve
furosemid in drugi diuretiki zanke antihipertenzivi	zmanjšanje antihipertenzivnih učinkov teh zdravil
acetilsalicilna kislina	znižanje koncentracije diklofenaka ali acetilsalicilne kisline
peroralni antidiabetiki	hipoglikemična reakcija

Orfenadrin:

Sočasno uporabljeno zdravilo	Možne reakcije
amantadin zaviralci MAO kinidin levodopa tricikličnimi antidepresivi	povečanje njihovih antiholinergičnih učinkov
pomirjevala	pospešena presnova, katere posledica je zmanjšanje koncentracije pomirjevala v serumu
dekstropoksifen	tremor, zmedenost, anksioznost
tiroksin	orfenadrin lahko vpliva na analizo tiroksina/delovanje ščitnice (zvišana koncentracija na beljakovine vezanega tiroksina)

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Diklofenak ima *in vivo* in *in vitro* majhen teratogen potencial.

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje spontanih splavov, malformacij srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje malformacij srca in ožilja se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov poveča pred- in postimplantacijske izgube in embrio-fetalno smrtnost. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se diklofenak ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno. Če diklofenak uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je uporabljeno v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim kratkotrajnejše.

V primeru uporabe zdravila Neodolpasse v prvih 6 mesecih nosečnosti je zato treba zelo natančno oceniti korist in tveganje.

V zadnjem trimesečju nosečnosti lahko uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina pri plodu povzroči

- kardiopulmonalne toksične učinke (s prezgodnjim zaprtjem Botallovega arterioznega voda in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem.

Pri materi in novorojencu ob koncu nosečnosti lahko povzroči

- možno podaljšanje časa krvavitve; to je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo po majhnih odmerkih,
- inhibicijo krčenja maternice, ki lahko povzroči zapoznitev ali podaljšanje poroda.

Zaradi tega je zdravilo Neodolpasse, ki vsebuje diklofenak, v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano.

### Dojenje

V mleku tretiranih živali so našli le malo diklofenaka. Kljub temu je priporočljivo, da ženska med zdravljenjem z zdravilom Neodolpasse ne doji.

### Plodnost

Ženske, ki načrtujejo nosečnost, ne smejo uporabljati NSAIDs. Ta zdravila namreč zavirajo sintezo prostaglandinov, prostaglandini pa igrajo pomembno vlogo pri ovulaciji, implantaciji in pri vaskularizaciji placente. Če ima ženska, ki dobiva NSAIDs, težave s plodnostjo, pride v poštev prekinitev zdravljenja s temi zdravili.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Neodolpasse ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Če se zdravilo Neodolpasse uporablja za ambulantno zdravljenje, je treba bolniku naročiti, naj ne vozi, naj ne upravlja strojev in naj ne dela v potencialno nevarnih okoliščinah, ker se sposobnost za reagiranje lahko poslabša zaradi tveganja pojava neželenih učinkov učinkovine.

#### 4.8 Neželeni učinki

Za oceno pogostnosti neželenih učinkov je uporabljeno naslednje dogovorjeno označevanje:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

Med klinično uporabo zdravila Neodolpasse so najpogosteje opisani neželeni učinki zaspanost, vrtoglavica, suhost ust, prebavni simptomi in srbenje.

#### Neželeni učinki diklofenaka so:

Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba diklofenaka (zlasti visokih odmerkov (150 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju) povezana s povečanim tveganjem za pojav arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. miokardnega infarkta ali možganske kapi) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Najpogosteje opisani neželeni učinki so na prebavilih. Pojavijo se lahko peptična ulceracija, perforacija ali krvavitev v prebavilih, včasih s smrtnim izidom, zlasti pri starejših. Po uporabi NSAIDs so opisani navzea, bruhanje, driska, meteorizem, zaprtje, dispepsija, bolečine v trebuhu, melena, hematemeza, aftozni stomatitis, poslabšanje že obstoječega ulcerativnega kolitisa ali Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Redkeje je opisan gastritis.

#### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema:**

**Zelo redki:** zavrtje agregacije trombocitov, nagnjenost h krvavitvam, trombocitopenija, purpura, levkopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija, aplastična anemija, panmielopatija

#### **Bolezni živčevja:**

**Občasni:** glavobol, omotica, vrtoglavica

**Redki:** zaspanost, nemir, agitiranost

**Zelo redki:** motnje senzibilitete, vključno s parestezijami, poslabšanje spomina, dezorientiranost, prizadetost vida (zmanjšanje ostrine vida, dvojen vid), tinitus, težave s sluhom, nespečnost, razdražljivost, krči, psihotične reakcije, depresija, anksioznost, nočne more, tresenje, okvare okušanja

#### **Srčne bolezni:**



**Zelo redki:** Med zdravljenjem z NSAIDs so opisani edemi, hipertenzija in srčno popuščanje, pa tudi palpitanje in bolečine v prsih.

**Neznana:** Kounisov sindrom

#### **Žilne bolezni:**

**Zelo redki:** Med zdravljenjem z NSAIDs so opisani edemi in hipertenzija.

#### **Bolezni prebavil:**

**Občasni:** bolečina v epigastriju, izguba apetita, navzea, bruhanje, driska, krči v trebuhu, dispepsija, anoreksija, in meteorizem

**Redki:** krvavitev v prebavila, ki je lahko prikrita; peptične razjede s krvavitvijo ali brez in/ali perforacijo, v nekaterih primerih smrtna, posebej pri starejših (glejte poglavje 4.4), hematemeza, melena, krvava driska, pankreatitis

**Zelo redki:** abdominalne težave, npr. nespecifičen hemoragični kolitis, poslabšanje obstoječega enterokolitisa, ulcerativnega kolitisa ali Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4), aftozni stomatitis, glositis, lezije na požiralniku, gastritis in zaprtje

**Neznana:** ishemični kolitis

#### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:**

**Občasni:** prehodno zvišanje aktivnosti transaminaz v serumu

**Redki:** okvarjeno delovanje jeter, hepatitis z ikterusom ali brez njega

**Zelo redki:** fulminantni hepatitis

#### **Bolezni kože in podkožja:**

**Občasni:** izpuščaj, eksantem

**Redki:** urtikarija, srbenje

**Zelo redki:** reverzibilna alopecija, bulozni izpuščaji, eritrodermija, purpura (vključno z alergijsko purpuro), ekcem, Stevens-Johnsonov sindrom (erythema exsudativum multiforme), Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza), fotosenzibilizacija

#### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:**

**Zelo redki:** Opisani so posamezni primeri poslabšanja infekcijskih vnetij (npr. pojav nekrozitirajočega fasciitisa) po sistemski uporabi nesteroidnih antirevmatikov. To je morda povezano z mehanizmom delovanja nesteroidnih antirevmatikov.

#### **Bolezni sečil:**

**Redki:** insuficienca ledvic, akutna odpoved ledvic, hematurija

**Zelo redki:** intersticijski nefritis, proteinurija, nefrotski sindrom, papilarna nekroza

#### **Bolezni drugih organskih sistemov:**

**Redki:** anafilaktične ali anafilaktoidne sistemske reakcije, vključno s hipotenzijo, šokom in bronhospazmom, napadi astme, eozinofilija, impotenca

#### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:**

**Pogosti:** Možne so reakcije (npr. draženje vene, tromboflebitis) na injekcijskem mestu.

#### **Neželene učinke orfenadrina najpogosteje povzroči parasimpatikolitični učinek zdravila.**

#### **Bolezni živčevja:**

**Neznana:** utrujenost, šibkost, glavobol, omotica, vrtoglavica, nemir

#### **Očesne bolezni:**

**Neznana:** prehodne motnje akomodacije, zvišan očesni tlak

#### **Srčne bolezni:**

**Neznana:** tahikardija, palpitacije

**Bolezni prebavil:**

**Občasni:** navzea, bruhanje, suha usta, izguba apetita, zaprtje

**Bolezni sečil:**

**Neznana:** težave z mikturicijo

**Bolezni kože in podkožja:**

**Občasni:** zmanjšano znojenje s pregretjem, pordelost kože

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Akutno preveliko odmerjanje diklofenaka lahko povzroči večjo izrazitost in/ali pogostnost neželenih učinkov, zlasti na prebavilih (navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, gastrointestinalne krvavitve) in osrednjem živčevju (glavobol, omotica, vrtoglavica, hiperventilacija, motnje zavesti, agitiranost, mioklonični krči) ter moteno delovanje ledvic in/ali jeter.

Akutno preveliko odmerjanje orfenadrina povzroči vročo, suho kožo, hitrejše dihanje, razširjenje zenic, motnje gibljivosti, mišični tremor, ataksijo, tonične in klonične krče, halucinacije, anurijo, motnje srčnega ritma, motnje ravnovesja elektrolitov in acido-baznega ravnovesja.

Zdravljenje:

Zdravljenje prevelikega odmerjanja zahteva ukrepe splošne intenzivne nege, npr. hemodializo ali hemoperfuzijo in, če je potrebno, uporabo antikonvulzivov in/ali antipsihotikov. Antiholinergične učinke orfenadrina je mogoče odpraviti s fizostigminom.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila.  
Oznaka ATC: M01AB55

Zdravilo Neodolpasse je kombinacija nesteroidnega antirevmatika diklofenaka in centralno delujočega miotonolitika orfenadrina; zdravilo je indicirano za zdravljenje akutnih bolečinskih in vnetnih stanj.

Kombinacija analgetika in antiflogistika z miotonolitikom združuje vzročno terapijo bolečine (antiflogistični in miotonolični učinki) s simptomatsko terapijo (analgetični učinek) in prekine krog bolečine in refleksnega skrčenja mišic.

Diklofenak (o-[(2,6-diklorofenil)amino]-fenil-ocetna kislina), derivat fenilocetne kisline, je nesteroiden antirevmatik z analgetičnimi, protivnetnimi in antipiretičnimi lastnostmi. Deluje predvsem z zavrtjem ciklooksigenaze in biosinteze prostaglandina.

Orfenadrin (2-dimetil-amino-etil-2-metil-benzhidrileter) je centralno delujoč, izredno učinkovit mišični relaksant, ki deluje le na mišice s patološko povečanim tonusom. Na normalen mišični tonus orfenadrin ne vpliva. Bolečina, ki jo povzročijo mišični spazmi, se dobro odzove na orfenadrin. Orfenadrin deluje tudi parasimpatikolitično (antiholinergično), lokalno anestetično in šibko antihistaminično.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Diklofenak vstopa v vneto sinovijsko tekočino in v njej doseže veliko koncentracijo. Eliminacijski razpolovni čas iz sinovijske tekočine je daljši (od 3 do 6 ur) kot eliminacijski razpolovni čas iz plazme (od 1 do 2 uri). Diklofenak se pretežno presnavlja v jetrih in se izloča v urinu in žolču.

Po aplikaciji se orfenadrin hitro porazdeli v vse organe in tkiva. Glavni del se presnovi v jetrih, manjši del pa se nespremenjen izloči, predvsem v urinu. Eliminacijski razpolovni čas orfenadrina je daljši (od 14 do 17 ur) od eliminacijskega razpolovnega časa diklofenaka, zato orfenadrin deluje dalj časa.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

### Toksičnost pri enkratnem odmerku

Deset podgan je prejelo 180 ml/kg telesne mase zdravila Neodolpasse (to ustreza 54 mg/kg telesne mase diklofenaka in 21,6 mg/kg telesne mase orfenadrinijevega citrata) v šestih urah v repno veno. Izbrani volumen infuzije je bil zgornja meja, kajti pri večjem volumnu infuzije je treba pričakovati z volumnom povezane toksične učinke.

Ugotovili niso nobenih toksičnih učinkov, čeprav je bila količina uporabljenega orfenadrinijevega citrata v razponu LD<sub>50</sub>.

LD<sub>50</sub> ni bilo mogoče izračunati, ker so vse živali preživele.

Po 14-dnevnem obdobju opazovanja so vse živali žrtvovali in jih makroskopsko in mikroskopsko pregledali. Ti pregledi niso odkrili nobenih patoloških sprememb.

### Toksičnost pri večkratnih odmerkih

Tako diklofenak kot orfenadrin se klinično uporabljata že veliko let.

Zdravilo Neodolpasse je v klinični uporabi od leta 1995 in ugotovljenih je bilo le malo neželenih učinkov.

Predklinične študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov zdravila Neodolpasse zato niso bile izvedene.

### Mutagenost

V poskusu Rec je natrijev diklofenakat pokazal nagnjenost k okvarjanju DNA.

Amesov test ni pokazal mutagenosti natrijevega diklofenakata.

Na podlagi poskusov s človeškimi limfociti *in vivo* je mogoče sklepati, da med uporabo terapevtskih odmerkov v 2- do 3-tedenskem obdobju zdravljenja ni pričakovanih genotoksičnih neželenih učinkov diklofenaka.

Dokazov o mutagenih učinkih orfenadrina ni.

Ni verjetno, da bi zdravilo Neodolpasse povzročilo mutagene učinke.

### Kancerogenost

Ker natrijev diklofenakat – vsaj v večjih odmerkih – okvari DNA, kancerogenega potenciala ni mogoče povsem izključiti, še zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem.

Vendar pa takšnih poročil ni bilo.

O kancerogenem potencialu orfenadrina ni poročil ali drugih dokazov.

Ni verjetno, da bi zdravilo Neodolpasse povzročilo kancerogene učinke.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja ter na pre- in postnatalni razvoj

Diklofenak ima tako *in vivo* kot *in vitro* majhen teratogen potencial in majhen embriotoksičen potencial. Študije kažejo tveganje malformacij srca in tveganje spontanih splavov.

### Vpliv na plodnost

Ker imajo prostaglandini pomembno vlogo pri ovulaciji, implantaciji in pri vaskularizaciji placente, lahko zaviralci sinteze prostaglandinov, kakršen je diklofenak, poslabšajo plodnost žensk.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

acetilcistein  
jabolčna kislina  
dinatrijev edetat  
natrijev hidroksid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti:

1 leto

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika:

Samo za enkratno uporabo – zdravilo Neodolpasse je treba uporabiti takoj po prvem odprtju vsebnika. Vso neporabljeno raztopino je treba zavreči.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Brezbarvna steklenica (steklo tip II po Ph. Eur.) s halogen-butilnim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Velikosti pakiranja:

ena steklenica z 250 ml

škafila z 10 steklenicami z 250 ml raztopine

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Neodolpasse lahko mešate s kompatibilnimi raztopinami za parenteralno prehrano, npr. raztopinami, ki vsebujejo deksametazon, prednizolon, omeprazol, lidokain, ranitidin, metoklopramid in esomeprazol.

Združljivost je treba preveriti vsaj vizualno, čeprav so možne tudi neopazne kemijske in terapevtske nezdružljivosti. Podatki o združljivosti so na voljo na zahtevo pri imetniku dovoljenja za promet.

Če je treba dodati druga zdravila, je treba zagotoviti strogo aseptično ravnanje. Kombinacija mora biti združljiva in jo je treba dobro premešati.

Uporabljajte samo bistro in brezbarvno raztopino iz nepoškodovanih vsebnikov.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstrasse 36, 8055 Graz, Avstrija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/00/01102/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25.02.2000

Datum zadnjega podaljšanja: 03.06.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

02.06.2022