



**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

NEODOLPASSE

diclofenac sodium, orphenadrine citrate
Раствор за инфузија

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД
NEODOLPASSE - раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

250 ml содржат:

Натриум диклофенак

75 mg

Орфенадрин цитрат

30 mg

Електролити во mmol/250 ml:

Na⁺ околу 147.5

Ексципиенси со познат ефект:

Натриум

За целата листа на помошни супстанции, види во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инфузија.

Бистар и безбоен расвор.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Neodolpasse е индициран за постоперативен третман на болка .

Исто така, на третманот со Neodolpasse е ефикасен и во третманот на акутна радикуларна и вертеброгена болка и воспалителни состојби, како и во третманот на акутна болка поврзана со ревматски болести.

Neodolpasse не е индициран за третман само на треска.

Neodolpasse е индициран кај возрасни (од 18 години и постари)

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

Следните препораки се однесуваат за возрасни (од 18 години и постари)

- Вообичаена дневна доза на Neodolpasse изнесува 250 ml раствор за инфузија.



Neodolpasse

Раствор за инфузија

- Во исклучителни случаи може да се дадат две инфузии од по 250 ml во текот на еден ден, при што мора да се запази да е поминат временски интервал од најмалку 8 часа од крајот на првата до почетокот на втората инфузија.

Несаканите дејства на лекот може да се сведат на минимум со употреба на најниска ефективна доза во најкраткиот временски интервал потребен за контрола на симптомите (видете дел 4.4).

Пациенти со нарушена функција на бубрезите

Не се изведени испитувања за безбедноста и ефикасноста од примена на лекот кај пациенти со нарушена функција на бубрезите. Заради тоа, овие пациенти треба да ја примаат најниската ефективна доза од лекот со постојан мониторинг на бубрежната функција. Neodolpasse е контраиндициран за употреба кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрезите. (види дел 4.3 и 4.4).

Пациенти со нарушена хепатална функција

Не се изведени испитувања за безбедноста и ефикасноста од примена на лекот кај пациенти со нарушена функција на хепарот. Заради тоа, овие пациенти треба да ја примаат најниската ефективна доза од лекот, а активноста на хепаталните ензими треба да се следи. Neodolpasse е контраиндициран за употреба кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на хепарот. (види дел 4.3 и 4.4).

Постари пациенти (над 65 години)

Не се изведени испитувања за безбедноста и ефикасноста од примена на лекот кај пациенти постари од 65 години. Познато е дека инциденцата на несакани дејства на NSAID (не-стероидни антиинфламаторни лекови) е повисока кај постари пациенти. Заради тоа овие пациенти треба да ја примаат најниската ефективна доза од лекот. (види дел 4.4).

Педијатриска популација

Neodolpasse е контраиндициран за употреба кај деца и адолесценти помали од 18 години. (види дел 4.3).

Начин на администрација

За интравенска инфузија.

Заради ниската осмоларност на растворот (околу 303 mosmol/L), Neodolpasse може да се администрира преку периферните вени.

Времетраењето на една инфузија од 250 ml од Neodolpasse треба да изнесува 1.5 - 2 часа.

Времетраење на третманот



Времетраењето на третманот треба да се минимизира со користење на најниската ефективна доза во колку што е можно пократок период, доволен за контрола на симптомите и вообичаено не треба да надминува 7 дена.

4.3 Контраиндикации

- Позната пречувствителност кон диклофенак натриум, орфенадрин цитрат или кон било која од составните компоненти на лекот;
- Слично на другите нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs), диклофенак е контраиндициран и кај пациенти историја на астма, уртикарија или акутен ринит по апликација на ацетилсалицилна киселина, или други NSAID;
- Активен гастричен или интестинален улкус, крварење или перфорација.
- Историја на рејурнтен пептички улкус/хеморагија (две или повеќе различни епизоди на потврдена улцерација или крварење).
- Историја на гастроинтестинално крварење или перфорација, поврзана со претходна терапија со NSAID;
- Хематолошки заболувања (коагулациони заболувања, нарушена хематопоеза, порфирија, хеморагична дијатеза);
- Цереброваскуларно крварење ;
- Тешки акутни крварења;
- Вродена срцева слабост (NYHA II-IV), исхемична срцева болест, заболување на периферните артерии и/или цереброваскуларно заболување;
- Тешки хепатални и ренални оштетувања (види дел 4.4);
- Тахиаритмија;
- Трет триместар од бременост (4.6);
- Деца и адолесценти под 18 години;
- Миастенија гравис, булбарна парализа;
- Акутен конгестивен глауком;
- Стеноза во гастроинтестиналниот тракт;
- Мегаколон, паралитички илеус;
- Уринарна ретнеција (аденом на простата, хипертрофија на простата, обструкција на мочниот меур).

Покрај споменатите, треба да се земат во предвид и општите контраиндикации за инфузиона терапија: хиперхидрација, конгестивна срцева инсуфициенција, бубрежни оштетувања (олигурија, анурија), белодробни или церебрални едеми.

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Жените во првиот и вториот триместар од бременоста треба внимателно да се мониторираат доколку се употребува диклофенак. Употребата во периодот на доење не се препрачува (видете дел 4.6).



Треба да се избегнува истовремена употреба на Neodolpasse и NSAIDs (вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназа-2) поради отсуство на податоци кои би ја потврдиле синергистичката корист и потенцијалот за несакани дејства.

Несаканите дејства на лекот може да се сведат на минимум со употреба на минимална ефективна доза во најкраток временски интервал потребен за контрола на симптомите. (види дел 4.2).

Гастроинтестинални ефекти

Гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација, кои може да бидат фатални, се регистрирани со сите NSAIDs и може да се јават во било кое време од третманот, со или без предупредувачки симптоми или претходна историја на сериозни гастроинтестинални настани. Тие генерално се со потешки последици кај постарите лица.

Истовремената конзумација на алкохол го зголемува ризикот од појава на гастроинтестинално крварење.

Ако кај пациентите кои примаат диклофенак се појави ГИ крварење или улцерација, третманот треба да се прекине.

Како и со сите NSAIDs, така и со диклофенак, потребен е внимателен мониторинг и посебна претпазливост кога се препишува диклофенак кај пациенти со симптоми на гастроинтестинални (GI) нарушувања или со историја на гастрична или интестинална улцерација, крварење или перфорација (видете дел (4.8)).

Ризикот од појава на гастроинтестинално крварење, улцерација и перфорација е повисок при зголемување на дозата на NSAID, кај пациенти со историја на улцер (посебно ако како компликација се појавило крварење или перфорација) (видете дел 4.3) и кај постари пациенти.

Кај ваквите пациенти терапијата треба да се изведува со најниска ефективна доза. Кај овие пациенти и кај пациентите кои примаат конкомитантна терапија со ниска доза од ацетилсалицилна киселина или други лекови кои го зголемуваат ризикот од гастроинтестинални нарушувања, Neodolpasse треба да се дава во комбинација со протективни лекови (на пр. мисопростол или инхибитори на протонската пумпа) (видете подолу и дел 4.5).

Пациентите со историја на гастроинтестинална токсичност, посебно ако се постари, треба да ја пријават појавата на било какви невообичаени абдоминални симптоми (посебно ГИ крварење), посебно на почетокот на третманот.



Зголемена препазливост се препорачува и за пациентите кои се на истовремена терапија со лекови кои може да го зголемат ризикот од улцерација и крварење (како: кортикостероиди за перорална администрација, антикоагуланси, селективни инхибитори на повторното превземање на серотонинот или анти-агрегациони лекови како ацетилсалицилна киселина) (видете дел 4.5).

Кај пациентите со историја на болест на гастроинтестиналниот систем (ентероколит, улцеративен колит, Крнова болест), NSAID треба да се администрираат со зголемени мерки на претпазливост, бидејќи може да доведат до влошување на состојбата (видете дел 4.8).

Постари пациенти

Постарите пациенти се со поголем ризик од јавување на несакани дејства при терапија со NSAIDs, посебно гастроинтестинални крварења или перфорација која може да биде фатална.

Кај овие пациенти е потребна посена претпазливост. Ова посебно се однесува за постарите лица со мала телесна тежина, кај кои треба да се применува најниската ефективна доза (видете дел 4.2).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти

Постојат извештаи за ретенција на течност и појава на едем кај пациентите кои се на терапија со NSAID. Заради тоа кај пациентите со историја на артериска хипертензија и слаба до умерена декомпензација на срцевата работа, се препорачува постојан мониторинг на срцевата функција.

Пациентите со значајни ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања (пр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење) неконтролирана хипертензија, декомпензирана срцева слабост, дијагностицирана исхемична болест на срцето, периферна артропатија и/или цереброваскуларна болест треба да се третираат со диклофенак само по многу внимателно земање во обзир на горенаведеното. Слична процена на состојбата мора да се направи пред почеток на долготрајна терапија со Neodolpasse кај пациенти кои се со присутни ризик фактори за срцеви нарушувања (пр. хипертензија, покачени липиди во серум, дијабетес мелитус и пушење). Бидејќи Ризикот од кардиоваскуларни заболувања при употреба на диклофенак може да се зголеми со дозата и должината на експозиција, истиот треба да се користи во најкратко можно време и најниски ефективни дози. Периодично треба да се реевалуира потребата на пациентот за систематско олеснување на болката и одговорот на терапијата.

Кај пациенти со систолен притисок под 100 mm Hg, со нестабилна состојба на срцето како што е почетна циркулаторна инсуфициенција заради: миокардијален инфаркт, мултипла траума или почетен циркулаторен шок, мора да се направи точна процена на односот ризик/корист.



Дермални ефекти

При употреба на NSAIDs многу ретко, регистрирани се случаи на сериозни кожни реакции, при што некои од нив имале и фатален исход, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Stevens Johnson синдром, и токсична епидермална некролиза (видете дел 4.8). Пациентите се со поголем ризик од развој на вакви реакции на почетокот на терапијата: во најголем број од случаите почетокот на реакциите бил во тек на првиот месец од терапијата. Диклофенак треба да се прекине при првата манифестација на кожен раш, мукозни лезии или други знаци на хиперсензитивност.

Хепатални ефекти

Внимателен медицински надзор се препорачува при употреба на диклофенак кај пациенти со хепатални оштетувања, бидејќи може да дојде до влошување на состојбата..

Како и со останатите не-стероидни анти-инфламаторни лекови, диклофенак може да доведе до зголемување на активноста на еден или повеќе хепатални ензими во серумот.

Во текот на пеодолжен третман со диклофенак, како мерка на претпазливост, потребен е регуларен мониторинг на хепаталната функција. Доколку абнормалните вредности на хепатална функционални тестови перзистираат или се влошат, и ако клиничките симптоми и знаци се конзистентни со развој на хепатална болест, или ако се јавт други манифестации (пр. еозинофилија, раш), диклофенак треба да се прекине. При употребата на диклофенак може да дојде до развој на хепатитис без продромални симптоми.

Претпазливост е потребна и при употреба на диклфенак кај пациентите со хепатална порфирија, бидејќи диклофенак може да иницира појава на напади.

Кардиоваскуларен систем, бубрези, електролити и баланс на вода

Бидејќи е регистрирана појава на ретенција на течности и едеми при терапија со NSAIDs, посебна претпазливост е потребна кај пациентите со оштетена срцева или бубрежна функција, историја на хипертензија, кај постарите лица, кај пациентите кои примаат истовремена терапија со диуретици или други медицински производи кои моќат сигнификантно да влијаат на бубрежната функција (видете “Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти”).

Посебна претпазливост е потребна кај пациентите со деплеција на екстрацелуларниот волумен од било која причина (пр. пред или по голем хируршки зафат) поради можноста од крварење, електролитни компликации и компликации поради промените во волуменот. Како мерка на претпазливост препорачлив е мониторинг на бубрежната функција при употреба на диклофенак во вакви случаи.

Хематолошки ефекти



Употребата на диклофенак се препорачува само како краткотраен третман. При продолжен третман со диклофенак, како и со другите NSAIDs, препорачлив е мониторинг на бројот на крвните клетки. Пациентите со дефект во хемостазата и тромбоцитопенија, треба внимателно да се мониторираат (видете дел 4.3). Како и другите NSAIDs, диклофенак во високи дози може привремено да инхибира еден чекор од агрегацијата на тромбоцити.

Централен нервен систем

Посебна претпазливост е потребна кај пациентите со психијатриски нарушувања, епилепсија и Morbus Parkinson (видете дел 4.8).

Претходно постоечка астма/хиперсензитивност/имунолошки систем

Кај пациентите кои имаат астма, сезонски алергиски ринитис, отекување на назалната мукоза (пр. назални полипи), хронична опструктивна болест на белите дробови или хронична инфекција на респираторниот тракт (особено доколку се поврзани со алергиски симптоми), несаканите дејства се јавуваат значително почесто отколку кај другите пациенти. Тие опфаќаат влошување на астмата (тн. интолеранција на аналгетици/аналгетичка астма), Quincke-ов едем и уртикарија. Кај овие пациенти неопходен е посебен надзор, како и кај пациентите кои се алергични на други супстанции, кај кои се јавуваат нпр. кожни реакции, пруритус, уртикарија.

Пред започнување на инфузијата, пациентот треба специфично да биде прашан за хиперсензитивни реакции (пр. алергиски ринитис), хронични белодробни инфекции или астма.

Во случај на примена на диклофенак, како и другите NSAID, може да дојде до појава на алергиски реакции како што се анафилактична/анафилактоидна реакции, веќе во тек на примената на првата доза на лекот.

Пациентите треба да бидат информирани во случај на било каква хиперсензитивна реакција, пр. фацијален едем, оток на белите дробови (ларингеален оток), диспнеа, астма, тахикардија, кожни реакции (еритем, егзантем, уртикарија, пруритус) и/или паѓање на крвниот притисок веднаш да ја прекинат терапијата и да се обратат на својот доктор.

Посебна претпазливост е потребна кај пациентите кои боледуваат од системски лупус еритематозус и мешани сврзно ткивни заболувања. Регистрирана е појава на симптоми на асептичен менингитис (вкочанетост на вратот, главоболка, мачнина, повраќање, треска и дезориентација) поврзани со овие примарни болести (видете дел 4.8).

Ако се јават тешки симптоми на парестезии или болка во текот на апликацијата на Neodolpasse, инфузијата треба да се прекине.



Општо

Како и другите NSAIDs, и диклофенак може да ги маскира знаците на инфекција (пр. болка), заради своите фармакодинамски карактеристики. Пациентите треба да го контактираат својот доктор ако симптомите (пр. болка, воспаление) перзистираат или ако егзацерираат-како што е влошување на општата состојба или треска. Треба да се земе во предвид примена на антиинфективна/антибиотска терапија.

Главоболка индуцирана со аналгетици

Долготрајната употреба на високи дози на аналгетици може да предизвика главоболка, која не смее да се третира со високи дози на лекот. Пациентите треба да бидат информирани за ова.

Аналгетска нефропатија

Рутинскиот внес на аналгетици, посебно во комбинација со голем број на аналгетски супстанции, може да резултира со перманентно оштетување на бубрзите вклучувајќи ризик од бубрежна инсуфициенција. Пациентите треба да бидат информирани за ова.

Лабораториски анализи

Во зависност од времетраењето на терапијата со диклофенак стриктно е препорачлив е мониторинг на серумскиот јонограм, ацидобазниот баланс, водениот баланс и активноста на хепаталните ензими како и функцијата на црниот дроб, бубрезите, бројот на крвните клетки, коагулацијата на крвта и тестови на хемокултура.

Кога Neodolpasse се употребува заедно со перорални антидијабетични лекови треба да се следи нивото на шеќер во крвта.

Ако Neodolpasse се дава истовремено со диуретици кои го штедат калиумот, концентрацијата на калиум во серумот мора внимателно да се следи.

Кога Neodolpasse се употребува истовремено со антикоагулантни лекови, треба да се мониторира коагулацијата на крвта.

За додатни препораки видете дел 4.5.

ПРЕДУПРЕДУВАЊА КОИ СЕ ОДНЕСУВААТ НА ОРФЕНАДРИН:

Долготрајната континуирана администрација на орфенадрин може да доведе до резистентност кон терапијата.

Терапијата со Neodolpasse не е индицирана за долготраен третман; поради тоа, овој ефект не се очекува,



Neodolpasse

Раствор за инфузија

Кај хипотоничните пациенти треба да се контролира крвниот притисок после интравенска инјекција и пред пациентот да ја напушти здравствената установа.

Информации поврзани со присуството на ексципиенти со познат ефект:

Лекот содржи околу 47.5 mmol натриум/доза. Ова треба да се има во предвид кај пациентите кои се на диета со контролиран внес на натриум.

4.5 Интеракции

Можат да се јават следните интеракции:

ИНТЕРАКЦИИ ПОВРЗАНИ СО ДИКЛОФЕНАК

Комбинација на диклофенак со:	Можни реакции
Други NSAIDs	Егзацербација на несаканите ефекти, посебно зголемување на ризикот од гастроинтестинални улцерации или крварење (видете дел 4.4) (комбинација која не се препорачува)
Ацетилсалицилна киселина	Намалување на серумските концентрации и адитивен ризик од гастроинтестинални оштетувања (комбинација која не се препорачува)
Антиепилептични лекови Антикоагуланси	Потребна е посебна претпазливост поради високиот ризик од крварење (видете дел 4.4). Препорачлива е регуларна контрола на коагулацијата на крвта.
Кардијални гликозиди	Зголемување на плазматските концентрации на овие лекови; препорачлива контрола на плазматското ниво и прилагодување на дозата
АКЕ инхибитори Ангиотензин II антагонисти	Намалување на антихипертензивниот ефект на крвниот притисок (препорачлива е контрола на крвниот притисок); повисок ризик за нефротоксичност поради инхибиција на циклооксигеназата (акутна бубрежна инсуфициенција, посебно кај дехидрирани пациенти), како и поголем ризик за хиперкалиемија (препорачлива е контрола на бубрежната функција и нивото на калиум, потребна е адекватна хидратација)
Фуросемид и други диуретици кои делуваат на Хенлеовата петелка	Намалување на антихипертензивното дејство на овие лекови (препорачлива е



Neodolpasse
Раствор за инфузија

Антихипертензивни лекови	контрола на крвниот притисок)
Диуретици	Намалување на антихипертензивното дејство на овие лекови (препорачива е контрола на крвниот притисок); висок ризик за појава на нефротоксичност индуцирана со диклофенак (препорачлива е контрола на бубрежната функција; потребна е адекватна хидратација)
Диуретици кои го штедат калиумот	Зголемен ефект на овие лекови, поврзан со зголеменото серумско ниво на калиум, кое треба да се мониторира почесто
Кортикоиди	Зголемена фреквенција на гастроинтестинални улцерации или крварење (видете дел 4.4)
Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI)	Зголемен ризик од гастроинтестинално крварење (видете дел 4.4)
Бифосфонати	Клиничките студии укажуваат на зголемен ризик од гастроинтестинално крварење или од можност за бубрежно оштетување (со клодронат)-препорачлив е мониторинг
Пентоксифилин	Зголемен ризик од гастроинтестинално крварење
Алкохол	
Циклоспорин	Зголемен ризик од гастроинтестинални оштетувања, нефро- и хепатотоксичност (комбинацијата треба да се избегнува или диклофенак да се администрира во пониски дози; препорачлив е мониторинг на функцијата на црниот дроб и бубрезите)
Триамтерен	Бубрежната инсуфициенција
Такролимуст	Бубрежната инсуфициенција (комбинацијата треба да се избегнува)
Потентни CYP2C9 инхибитори (пр. сулфинпиразон и вориконазол)	Сигнификантно зголемување на плазматското ниво на диклофенак поради инхибиција на неговиот метаболизам (препорачливо е намалување на дозата на диклофенак и мониторинг)
Моклобемид	Зголемен ефект на диклофенак
Холестирамин, Колестипол	Одложена или намалена ресорпција на диклофенак. Диклофенак треба да се дава или 1 час пред или 4-6 часа по апликацијата на овие лекови
Метотрексат	Диклофенак може да го инхибира тубуларниот ренален клиренс на метотрексат, а со тоа да го зголеми нивото на метотрексат. Потребна е



Neodolpasse

Раствор за инфузија

	претпазливост кога NSAIDs, вклучувајќи го и дикловенак, се администрираат во период помал од 24 часа пред или после третманот со метотрексат, бидејќи може да дојде до зголемување на плазматските концентрации на метотрексат, а со тоа и зголемување на неговата токсичност.
Литиум Фенитоин	Зголемување на нивните плазматски концентрации-препорачлива е контрола на плазматското ниво и прилагодување на дозата.
Орални антидијабетици	Можна е флукуација на нивото на глюкоза во крвта (препорачлив е мониторинг на нивото на глюкоза во крвта)
Хинолони	Конвулзии (комбинацијата не се препорачува)
Аналози на простагландини	Во изолирани случаи регистрирана е појава на миокардна некроза и анафилактичен шок.
Зидовудин	Зголемен ризик од хематолошка токсичност.

ИНТЕРАКЦИИ ПОВРЗАНИ СО ОРФЕНАДРИН

Комбинација на орфенадрин со:	Можни реакции
Амантадин МАО инхибитори Хинидин Трициклични антидепресиви	Зголемен антихолинергичен ефект.
Леводопа	Зголемено анти Паринсонско влиание.
Транквилизери	Забрзан метаболизам→намалено ниво на транквилизери во крвта.
Декстропропаксифен	Тремор, дезориентација, анксиозност.
Тироксин	Орфенадрин може да влијае на анализата на тироксин, како и на тиреоидната жлезда (зголемено плазматско ниво на протеини врзани за тироксин)
Хлорпромазин	Зголемен ризик од хипотермија.

4.6 Бременост и доене

ДИКЛОФЕНАК

Бременост

Инхибицијата на синтезата на простагландин и може негативно да влијае на текот на бременоста и/или развојот на ембрионот/фетусот. Резултатите на



епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од појава на абортус и/или малформација на срцето и гастрошиза после примена на инхибитори на простагландини во раната бременост. Апсолутниот ризик за појава на кардиоваскуларни малформации се зголемува со помалку од 1% на 1,5 %.

Ризикот се зголемува со зголемување на дозата и траењето на терапијата. Примената на инхибитори на простагландини кај животни доведува до зголемување на пред- и постимплантационите губитоци и ембриофеталниот леталитет.

Зголемување на зачесетеноста на различни малформации, вклучувајќи и кардиоваскуларни, е забележена кај животни кои примиле диклофенак во тек на периодот на органогенеза. Доколку диклофенак се применува кај жени кои се обидуваат да забременат, треба да се применува што пониска доза во што пократок период.

Примената на инхибитори на синтезата на простагландини во третиот триместар на бременоста, може кај фетусот да го предизвика следното:

- кардиопулмонарна токсичност (прерано затворање на дуктус артериозус и пулмонарна хипертензија)
- ренална дисфункција, која може да прогредира до ренална инсуфицијенција со олигохидроамнион

Примена на инхибитори на синтезата на простагландини пред крај на бременоста, може кај мајката и новороденчето да го предизвика следното:

- можно продолжување на крварењето, антиагрегационо дејство кое се јавува и при примена на многу ниски дози
- инхибиција на контракцијата на матката, што доведува до одложено или продолжено породување.

Примената на диклофенак е контраиндицирана во третиот триместар на бременоста.

Лактација

Како и други NSAID, диклофенак се излучува во мајчиното млеко, па неговата примена треба да се избегнува во период на доење.

Фертилитет

Простагландините имаат значајна улога во процесот на овулација и имплантација и васкуларизација на плацентата. Употребата на диклофенак може да доведе до смалување на фертилноста кај жените па не се препорачува кај жени кои планираат бременост. Кај жени кои имаат потешкотии со зачнувањето или се на испитување на неплодноста, треба да се разгледа можноста од прекин на лекот.

ОРФЕНАДРИН

Бременост

Искуставата од употреба на орфенадрин во текот на првиот триместар од бременоста се ограничени. Нема искуства од употреба на орфенадрин

цитрат во текот на вториот и третиот триместар од бременоста. Анималните студии се недоволни во однос на репродуктивната токсичност. Потенцијалниот ризик за хуманата популација не е познат. Поради тоа, орфенадрин цитрат треба да се користи во текот на бременоста само кога потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик.

Доење

Не е познато дали орфенадрин цитрат се излучува во хуманото млеко. Поради тоа, орфенадрин цитрат треба да се користи во текот на доењето после внимателна процена на односот ризик/корист.

Планирање на бременост

NSAID се инхибитори на синтезата на простагландини и не треба да се употребуваат кај жени кои планираат да забременат заради тоа што простагландините имаат важна улога во процесот на овулација и имплантација и васкуларизација на плацентата. Ако жените кои употребуваат NSAID имаат проблем да забременат, треба да се размисли за прекин на терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Neodolpasse има умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

Пациетите кај кои ќе се јават визуелни нарушувања, замаеност, вертиго, сомноленција или други нарушувања од страна на централниот нервен систем додека примаат Neodolpasse, не треба да управуваат со моторно возило или да ракуваат со машини. Пациентите треба посебно да бидат информирани во однос на истовремената употреб на лекот со алкохол.

4.8 Несакани дејства

Фреквенцијата на јавување на несаканите дејства е прикажана на следниот начин:

Многу често ($> 1/10$), често ($> 1/100$ до $< 1/10$), помалку често ($> 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\ 000$), непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА ПОВРЗАНИ СО ДИКЛОФЕНАК:

Најчести несакани дејства на диклофенак се гастроинтестиналните нарушувања. Пријавени се: пептичен улкус, перфорација или гастроинтестинално крварење кои некогаш (посебно кај постари пациенти) се со фатален исход. По администрација на NSAID опишана е појава на гадење, повраќање, дијареа, метеоризам, опстипација, диспепсија, абдоминална болка, мелена, хематемеза, афтозен стоматит, влошување на постоечките Кророва болест или улцерозен колит (видете дел 4.4). Поретко се пријавени случаи на гастрит.



Neodolpasse

Раствор за инфузија

Следните несакани ефекти ги вклучуваат несаканите дејства регистрирани при краткотрајна или долготрајна употреба на диклофенак:

Систем Орган Класа Фреквенција	Несакан ефект
Срцеви нарушувања	
Многу ретко	Палпитации, градна болка, едем, срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Многу ретко	Инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите, ризик од крварење, тромбоцитопенија, пурпура, панцитопенија, агранулоцитоза, хемолитична анемија (вклучувајќи хемолитичка и апластична анемија), панмиелопатија, еозинофилија
Нарушувања на нервниот систем	
Често	Главоболка, вертиго
Ретко	Замаеност, сомноленција, вознемиреност, агитација
Многу ретко	Нарушен сензибилитет (вклучувајќи парестезии), ментални нарушувања дезориентација, конвулзии, анксиозност, тремор, асептичен менингитис, нарушено сетиле за вкус, мозочен удар
Нарушувања на окото	
Многу ретко	Визуелни нарушувања (заматен вид или диплопија)
Нарушувања на увото и лабиринтот	
Ретко	Вертиго
Многу ретко	Времено оштетување на слухот, тиитус
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Ретко	Астма (вклучувајќи диспнеа)
Многу ретко	Пневмонитис
Гастроинтестинални нарушувања	
Често	Епигастрична болка, губиток на апетитот, мачнина, повраќање, дијареа, стомачна болка, диспепсија, анорексија, метеоризам, флатуленција.
Ретко	Гастритис, гастроинтестинално крварење (може да биде и окултно), пептичен улкус со или без крварење и/или перфорација, хематемеза, мелена, дијареа со примеси на крв
Многу ретко	Компликации во долните партии на абдоменот (пр. неспецифичен хеморагичен колитис и егзацербацијана улцеративен колитис или Кронува болест), опстипација,



Neodolpasse

Раствор за инфузија

	стоматитис (вклучувајќи улцеративен стоматитис), глозитис, езофагеална лезија, интестинални стриктури слични на дијафрагма, панкреатитис.
Ренални и уринарни нарушувања	
Помалку често	Ретенција на натриум и вода
Многу ретко	Акутна бубрежна инсуфициенција, хематурија, интерстицијален нефритис, нефротски синдром, протеинурија, ренална папиларна некроза.
Кожни поткожно ткивни нарушувања	
Често	Раш, егзантем
Ретко	Уртикарија
Многу ретко	реверзибилна алопеција, булозни ерупции на кожата, еритродермија, пурпура вклучувајќи алергиска пурпура, Steven-Johnson-ов синдром (Erythema exudativum multiforme), токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром), ексфолијативен дерматитис, фотосензитивни реакции, пруритус.
Инфекции и инфестации	
Многу ретко	Влошување на инфекции-поврзани со воспаление (пр. развој на некротизирачки фасцилитис).
Васкуларни нарушувања	
Многу ретко	Хипертензија, васкулитис
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација	
Често	Болка на местото на инјектирање, индурација на местото на инјектирање, индурација на вената, тромбофлебитис.
Ретко	Едем, некроза на местото на инјектирање.
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Ретко	Хиперсензитивност, анафилактички и анафилактоидни системски реакции вклучувајќи хипотензија, шок и бронхоспазам.
Многу ретко	Ангионевротски едем (вклучувајќи едем на лице), отекување на јазикот, внатрешен оток на ларингсот вклучувајќи трахеална стеноза, диспнеа.
Хепатобилијарни нарушувања	
Често	Привремено зголемување на трансаминазите.
Ретко	Различни степени на хепатални оштетувања, хепатитис со или без иктерус.
Многу ретко	Фулминантен хепатитис, хепатална некроза, акутна хепатална инсуфициенција.



Neodolpasse

Раствор за инфузија

Нарушувања на репродуктивниот систем и докжјката	
Многу ретко	Импотенција.
Психијатриски нарушувања	
Многу ретко	Дезориентација, депресија, инсомнија, анксиозност, ноќни кошмари, иритабилност, психотични нарушувања.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на диклофенак (посебно во висока доза од 150 mg/ден, во подолг временски период), може да е поврзана со слабо зголемување на ризикот за појава на артериска тромбоза (пр. инфаркт на миокардот и мозочен удар) (видете дел 4.3 и 4.4).

Пациентите треба да бидат информирани да го прекинат третманот со диклофенак и веднаш да се консултираат со доктор ако дојде до појава на некое од следните сериозни несакани дејства:

- Стомачни проблеми, печење во хранопроводникот или стомачна болка.
- Хематемеза, мелена или хематурија.
- Кожни реакции како раш или јадеж.
- Потешкотии во дишењето, респираторен дистрес или краток здив, оток во пределот на главата.
- Пожолтување на кожата или очите.
- Тешка исцрпеност заедно со губиток на апетитот.
- Перзистентна болка во грлото, рани во устата, исцрпеност или треска.
- Крварење од носот, дерматорагија.
- Отекување на лицето, стапалата или нозете.
- Намалена екскреција на уриназаедно со тешка исцрпеност.
- Тешка главоболка или вкочанетост на вратот.
- Градна болка.
- Заматена свест.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА ПОВРЗАНИ СО ОРФЕНОДРИН:

Во најголем дел тие се поврзани со парасимпатолитичките ефекти на орфенодрин.

Систем Орган Класа Фреквенција	Несакан ефект
Срцеви нарушувања	
Непозната фреквенција	Тахикардија, палпитации
Нарушувања на нервниот систем	
Често	Замор, вертиго
Помалку често	Главоболка, мускулен тремор, дисфагија и нарушен говор, оштетување на мисловните способности, нарушувања во апетитот и



Neodolpasse

Раствор за инфузија

	сетилото за вкус.
Непозната фреквенција	Слабост, замаеност, вознемиреност
Нарушувања на око	
Често	Визуелни нарушувања
Помалку често	Болка, суви очи
Непозната фреквенција	Привремено нарушување на акомодацијата, зголемен окуларен притисок.
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Помалку често	Ринитис, градна болка
Гастроинтестинални нарушувања	
Често	Мачнна, слабост
Помалку често	Сува уста, стомачна болка, опстипација, дијареа
Непозната фреквенција	Повраќање, губиток на апетитот
Ренални и уринарни нарушувања	
Помалку често	Уринарна ретенција, уринарна инконтиненција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Помалку често	Ринитис, градна болка
Гастроинтестинални нарушувања	
Помалку често	Егзантем
Непозната фреквенција	Намалена секреција на потните жлезди (акумулација на топлина), црвенило на кожата
Општи нарушувања и сосостојби на местото на администрација	
Помалку често	Дискомфорт, слабост во нозете
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката	
Помалку често	Печење на гениталните површини кај жените
Психијатриски нарушувања	
Помалку често	Еуфорија, нервоза, анксиозност, нарушено спиење, конфузија, депресија, емоционална лабилност

4.9 Предозирање

ДИКЛОФЕНАК

Нема типична слика на предозирање со диклофенак.

При предозирање може да се јават симптоми како што се повраќање, гастроинтестинални хеморагии, дијареа, вертиго, тинитус и грчеви. Во случај на сигнификантно труење, можна е појава на акутна бубрежна инсуфициенција и хепатални оштетувања, како и респираторна депресија и цијаноза.



ОРФЕНАДРИН

При акутно предозирање со орфенадрин се јавува: топлина, сува кожа, потење, наплив на црвенило, суви мукозни мембрани, забрзана респирација, дилатирани пупили, нарушувања на мотилитетот, мускулен тремор, атаксија, тонични и клонични грчеви, халуцинации, анурија, срцева аритмија, срцева инсуфициенција, исцрпеност, колапс, нарушувања во свесноста, и нарушувања на балансот на електролити и течности.

Терапија при предозирање

ДИКЛОФЕНАК

Специфичен антидот не постои.

Третманот на предозирањето се состои од симптоматска терапија и супортивни мерки, вклучувајќи мониторинг на виталните знаци. Супуртивните мерки и симптоматската терапија треба да се спроведуваат за третман на компликации како што се хипотензија, ренална инсуфициенција, грчеви, гастроинтестинални нарушувања и респираторна депресија.

Посебните мерки, како што се форсирана диуреза, дијализа или хемоперфузија веројатно нема многу да помогнат во елиминацијата на NSAIDs, поради високиот процент на врзување за плазматските протеини и екстензивниот метаболизам.

ОРФЕНАДРИН

- Форсирана диуреза, за зголемување на уринарниот волумен и пасажата на урина.
- Перитонеална дијализа и хемодијализа.
- Супортивни мерки: интравенска хидратација и циркулаторно-регулаторни мерки во зависност од симптомите.

Треба да се смета и на терапија со физостигмин за третман на орфенадрин-индуцираното антихолинергично дејство.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: анти-инфламаторни и антиревматски лекови, нестероиди: диклофенак, комбинации
АТС код: MO1AB55

Neodolpasse е комбинација од нестероидниот анти-инфламаторен лек диклофенак и централно активниот миотонолитичен лек орфенадрин, наменет за третман на состојби на акутна болка и инфламација. Комбинацијата на аналгезичен и антифлогистичен лек со миотонолитично средство го комбинира ефектот на каузална терапија на болката (антифлогистичниот и миотонолитичниот ефект) со симптоматска терапија



(аналгезичното дејство) и го прекинува циклусот помеѓу болката и рефлексните мускулни контракции.

Диклофенак (0-(2,6-дихлорофенил)амино)-фенил оцетна киселина), дериват на фенилоцетната киселина, е не-стероиден антиревматски лек со аналгетично, анти-инфламаторно и антипиретично дејство. Тој примарно делува на инхибиција на циклооксигеназата и биосинтезата на простагландини.

Орфенадрин (2-диметил-амино-етил-2-метил-бензидрилтер) е лек со централно дејство, мускулен релаксат со голема ефикасност, кој има дејство само врз мускулите со патолошки зголемен тонус.

Орфенадрин не делува врз мускулите со нормален тонус. Тој е ефикасен за третман на болката предизвикана од мускулен спазам.

Орфенадрин исто така делува и како: парасимпатиколитик (антихолинергик), локален анестетик и слаб антихистаминик.

5.2 Фармакокинетика

Апсорбција

Највисокото плазматско ниво на диклофенак се постигнува директно после инфузијата. Инфузијата со диклофенак резултира со брз почеток на дејството на лекот.

Максимални плазматски концентрации се избегнуваат поради инфузијата.

После интравенска инфузија на 75 mg диклофенак во период од 2 часа, се постигнуваат просечни максимални плазматски вредности од 1.9 mcg/ml.

Плазматските концентрации се линеарно пропорционални на администрираната доза. 2-4 часа после инфузијата, се постигнуваат максимални концентрации во синовијалната течност и остануваат на повисоко ниво (повисоко од плазматското) до 12 часа.

Дистрибуција и биотрансформација

Системската биорасположивост после i.v. апликација е приближно за два пати поголема отколку после орална или ректална администрација на истата доза, поради тоа што приближно половина од активната супстанција се метаболизира (first pass effect) во текот на првиот премин низ црниот дроб после орална или ректална администрација.

Во терапевтски дози, диклофенак околу 99.7% се врзува за плазматските протеини (главно албумините).

Елиминација

Елиминацијата од синовијалната течност е поспора (полуживот на елиминација 3-6 часа) отколку елиминацијата од плазмата (полуживот на елиминација 1-2 часа).

Приближно 60% од администрираната доза се елиминира преку бубрезите како парцијално ефективни метаболити, помалку од 1% се елиминира како



непроменет лек, а остатокот од дозата се леминира метаболизиран преку жолчката со фецесот.

Фармакокинетиката на диклофенак не е возрастна зависна. Не се очекува појава на кумулација доколку се почитуваат препорачаните интервали на дозирање, исто така и кај пациентите со оштетена бубрежна или хепатална функција.

ОРФЕНАДРИН

Апсорбција

Највисокото плазматско ниво се постигнува веќе после 2 минути по i.v. апликација.

Дистрибуција и биотрансформација

Во спроведените студии е покажано дека околу 90% од орфенадрин се врзува за плазматските протеини.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на орфенадрин изнесува околу 14 часа. Лекот во голем дел се метаболизира и главно се елиминира преку бубрезите.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Диклофенак

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на фармаколошката безбедност, токсичноста при повторувани дози, генотоксичноста и канцерогениот потенцијал.

Достапни се студии во однос на хроничната токсичност кај разни анимални специеси. Во токсичните дозажни рангови, регистрирани се само улцерации во гастроинтестиналниот тракт и промени во бројот на крвните клетки.

Не е регистриран ефект на диклофенак на фертилитетот кај стаорците како и на пре-, пери- и постнаталниот развој на новородените. Не се регистрирани тератогени ефекти кај глупци, стаорци и зајаци. Кај разни анимални специеси се најдени мутагени ефекти In vitro и In vivo, но не е регистриран канцероген потенцијал во долготрајните студии кај стаорци и глупци.

Концентрациите на диклофенак натриум, администриран In vitro (клетки од зајак), кои одговараат на концентрациите во хуманата плазма или синовијална течност, не предизвикале супресија на биосинтезата на протеоглици во рскавицата

Орфенадрин



Студиите со повеќекратна апликација не ги исполнуваат денешните стандарди.

Повеќекратната администрација кај кучиња(орално до 60 mg/kg/tt во тек на 8 недели, проследено со до 150 mg/kg/tt во тек на 5 недели, секогаш 5 дена во неделата) не покажала никаков ефект на развојот на телесната тежина, бројот на крвните клетки и реналната функција.

После орална администрација на 20 mg/kg/tt кај кучиња во тек на 5 месеци, регистрирана е леукоцитоза, но не се најдени хистопатолошки промени кај испитуваните органи.

Не е регистриран мутаген ефект ниту пак клинички значаен генотоксичен потенцијал во In vitro спроведените студии со орфенадрин. Не се познати студии кои го анализирале канцерогениот потенцијал.

Дсотапни се разни предклинички репродукциони токсиколошки студии кај глупци, стаорци и зајаци, но истите се недоволни и се лошо документирани. Резултатите не се конзистентни, но сепак ембриотоксичниот потенцијал не може да се исклучи.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Ацетилцистеин,
Јаболкова киселина,
Na-EDTA,
NaOH,
Вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилност

Мешањето со други медицински производи е дозволено само ако е испитана нивната компатибилност.

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи со исклучок на оние наведени во делот 6.6.

6.3 Рок на употреба

Рок на употреба на оригиналното пакување

1 година.

Рок на употреба по првата употреба

Од микробиолошка гледна точка, производот треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, времето и условите на чување се одговорност на корисникот и нормално не треба да бидат подолги од 24 часа на собна температура, освен ако припремата не е направена во контролирани и валидирани асептични услови и компатибилноста да е обезбедена (видете дел 6.6).



6.4 Посебни предупредувања за складирање

Да не се чува на температура повисока под 25°C.

Шишето треба да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од изложеност на светлина.

6.5 Пакување

Стаклено шише од 250 ml (Ph. Eur. Стакло тип 2) со халоген-бутил затворац и алуминиумско капаче.

6.6 Посебни препораки за ракување и диспозиција

После првото отварање на контејнерот, растворот треба веднаш да се употреби.

Само за еднократна употреба.

Само бистри и безбојни раствори со неоштетено пакување треба да се користат.

Ако Neodolpasse се меша со друг медицински производ, треба да се води сметка и да се внимава на асептичните услови, соодветното мешање и посебно компатибилноста.

Компатибилноста на миксурите на Neodolpasse на пример со дексаметазон, преднизолон, омепазол, лидокаин, ранитидин, метоклопрамид или есомепразол се тестирани.

Компатибилноста е валидна само за некои дефинирани соодноси. Специфични информации за овие соодноси се достапни на барање до носителот на одобрението за промет.

Компатибилноста треба најмалку да се контролира визуелно за невидливите хемикалии, одредени терапевски инкомпатибилности се сеуште можни.

Инфузијата на миксурата треба да се заврши во рок од 24 часа.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител:

Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstr. 36, 8055 Graz, Austria

Носител на одобрението за промет во Република Македонија:

РИФАМ доо, ул.Мара Угринова бр.144, 1230, Гостивар, Република Македонија.



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА
НА РЕШЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јануари, 2015.

