

sp. zn. sukls193519/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neodolpasse 75 mg/30 mg infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahev o objemu 250 ml obsahuje:

sodná sůl diklofenaku	75 mg (to odpovídá 69,6 mg diklofenaku a 5,4 mg sodíku)
orfenadrin-citrát	30 mg

Elektrolyty v 250 ml:

Na⁺ cca 47,5 mmol (1,09 g)

Pomocné látky se známým účinkem: sodík

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý a bezbarvý roztok

Osmolarita: přibližně 303 mosmol/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Neodolpasse je indikován k terapii akutní bolesti a zánětu u následujících stavů:

- vertebrogenní bolest včetně radikulární bolesti
- bolest při revmatických onemocněních
- pooperační bolest

Horečka sama není indikací k podání přípravku Neodolpasse.

Přípravek Neodolpasse je indikován k léčbě dospělých (od 18 let).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (od 18 let):

- obvyklá denní dávka je 250 ml infuzního roztoku
- ve výjimečných případech je možné podat v jednom dni dvě 250 ml dávky, jestliže je interval mezi jednotlivými dávkami alespoň 8 hodin.

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie bezpečnosti a účinnosti u pacientů s poruchou funkce ledvin. Těmto pacientům má být podána nejnižší možná účinná dávka a renální funkce je třeba monitorovat. Přípravek Neodolpasse je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie bezpečnosti a účinnosti u pacientů s poruchou funkce jater. Těmto pacientům má být podána nejnižší možná účinná dávka a aktivitu jaterních enzymů je třeba monitorovat. Přípravek Neodolpasse je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3 a 4.4).

Starší pacienti (ve věku 65 let nebo starší)

Nebyly provedeny žádné studie u starších pacientů (ve věku 65 let nebo starších). Je známo, že u starších pacientů se nežádoucí účinky vyvolané nesteroidními antirevmatiky (NSAID) vyskytují častěji a mají závažnější následky. Jestliže je nutné podání NSAID, musí být podána nejnižší účinná dávka, a to zejména u starších oslabených pacientů a u pacientů s nízkou hmotností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Neodolpasse je kontraindikován u dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.3).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Neodolpasse může být podán do periferní žíly vzhledem k jeho nízké osmolaritě přibližně 303 mosmol/l.

Infuze 250 ml má být podávána po dobu 1,5 až 2 hodin.

Doba trvání léčby:

Doba trvání léčby má být minimalizována použitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků onemocnění. Doba trvání léčby nemá překročit 7 dní.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- stejně jako jiná nesteroidní antirevmatika (NSAID), je diklofenak kontraindikován u pacientů, u kterých kyselina acetylsalicylová nebo jiná NSAID vyvolávají astmatický záchvat, kopřivku nebo akutní rinitidu
- aktivní gastrický nebo intestinální vřed, krvácení nebo perforace
- anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)
- gastrointestinální krvácení nebo perforace v souvislosti s předchozí léčbou NSAID v anamnéze
- hematologická onemocnění (poruchy krvetvorby, poškození kostní dřeně, porfyrie, hemoragická diatéza)
- cerebrovaskulární krvácení
- akutní těžká krvácení
- stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění
- těžká porucha funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4)
- tachyarytmie
- poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6)
- děti a dospívající do 18 let
- myasthenia gravis, bulbární paralýza
- akutní kongestivní glaukom
- stenózy gastrointestinálního traktu

- megakolon, paralytický ileus
- retence moči (adenom prostaty, hypertrofie prostaty, obstrukce hrdla močového měchýře)

Je nutné uvážit obecné kontraindikace infuzní terapie, jako je např. hyperhydratace, městnavé srdeční selhání, porucha funkce ledvin (oligurie, anurie), plicní edém nebo cerebrální edém.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

UPOZORNĚNÍ TÝKAJÍCÍ SE DIKLOFENAKU

Ženy v prvním nebo druhém trimestru těhotenství musí být pečlivě sledovány, je-li jim podáván diklofenak. Používání diklofenaku během kojení se nedoporučuje (viz bod 4.6).

Je nutné se vyvarovat současnému podání diklofenaku a systémových NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, vzhledem k nedostatku údajů o prospěchu synergního působení těchto látek a vzhledem k možným aditivním nežádoucím účinkům.

Nežádoucí účinky lze minimalizovat podáním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární riziko níže).

Gastrointestinální účinky

V souvislosti se všemi NSAID bylo hlášeno gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, v některých případech fatální. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat kdykoli během léčby a mohou nebo nemusí jim předcházet varovné příznaky nebo závažné gastrointestinální příhody v anamnéze. U starších pacientů mají obvykle závažnější následky.

Současná konzumace alkoholu může vést ke zvýšenému riziku gastrointestinálního krvácení. Nastane-li u pacientů, kterým je podáván diklofenak, gastrointestinální krvácení, musí být léčba ukončena.

U všech NSAID včetně diklofenaku je nezbytné zajistit důkladný lékařský dohled nad pacienty a při předepisování diklofenaku věnovat zvláštní pozornost pacientům s příznaky svědčícími o gastrointestinálním (GI) onemocnění a pacientům s anamnézou nasvědčující gastrické nebo intestinální ulceraci, krvácení nebo perforaci (viz bod 4.8).

Riziko gastrointestinálního krvácení je vyšší se zvyšujícími se dávkami NSAID a u pacientů s vředem v anamnéze, zejména je-li komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a rovněž u starších pacientů.

Léčba u těchto pacientů má být zahájena podáním nejnižší možné dávky. U těchto pacientů je nutné zvážit kombinovanou léčbu s protektivními látkami (např. misoprostolem nebo inhibitory protonové pumpy) (viz níže a bod 4.5). Je jí rovněž nutné zvážit u pacientů, u kterých je vyžadována současná léčba léčivými přípravky, které obsahují nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové/aspirinu nebo léčivými přípravky, které mohou zvýšit riziko gastrointestinálních příhod (viz bod 4.5).

Pacienti s gastrointestinální toxicitou v anamnéze, zejména starší pacienti, musí být poučeni, aby hlásili veškeré neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení) a to zejména na počátku léčby.

Opatrnost je zapotřebí u pacientů současně užívajících léky, které mohou zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulantia, jako je warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pečlivý lékařský dohled a opatrnost jsou rovněž zapotřebí u pacientů s gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (ulcerózní kolitida nebo Crohnovou nemoc), jelikož může dojít ke zhoršení jejich stavu (viz bod 4.8).

Nesteroidní antiflogistika včetně diklofenaku mohou být spojena se zvýšeným rizikem gastrointestinálního anastomotického leaku. Při použití přípravků s obsahem diklofenaku po gastrointestinální operaci se doporučuje pečlivý lékařský dohled a obezřetnost.

Starší pacienti

Zvláště u starších pacientů léčených NSAID je vyšší riziko nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení nebo perforace, které mohou být také fatální.

Zvláštní péče se musí věnovat starším pacientům s ohledem na jejich zdravotní stav. Nejnižší účinné dávky (viz bod 4.2) je nutné podávat zejména starším pacientům, kteří jsou oslabení a mají nízkou tělesnou hmotnost.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Je třeba poučit a monitorovat pacienty s hypertenzí a/nebo mírným až středně těžkým dekompenzovaným srdečním selháním v anamnéze, jelikož souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě

Pacienti s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), smí být léčeni diklofenakem pouze po pečlivém zvážení. Protože se kardiovaskulární riziko diklofenaku může zvyšovat s dávkou a délkou léčby, je nutno podávat nejnižší účinné dávky po nejkratší možné dobu. Pacientovu potřebu symptomatické úlevy a jeho odezvu na léčbu je nutné pravidelně vyhodnocovat.

Je nutné pečlivě zvážit indikaci pro parenterální podání u pacientů se systolickým krevním tlakem pod 100 mm Hg nebo s nestabilním kardiovaskulárním systémem (např. oběhové selhání způsobené infarktem myokardu, mnohočetným traumatem, počáteční fází šoku).

Účinky na kůži

Závažné kožní reakce, některé fatální, zahrnující exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu byly hlášeny velmi vzácně v souvislosti s léčbou NSAID (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby: ve většině případů dochází k nástupu těchto reakcí během prvního měsíce léčby. Přípravek Neodolpasse musí být vysazen při prvních známkách kožní vyrážky, slizničních lézí nebo v případě jakýchkoli jiných známek hypersenzitivity.

Účinky na játra

Pečlivý lékařský dohled musí být zajištěn při podávání diklofenaku pacientům s poruchou funkce jater, neboť jejich stav se může zhoršit.

Stejně jako po podání NSAID, i po podání diklofenaku může dojít ke zvýšení hladin jednoho nebo více jaterních enzymů.

Během dlouhodobé léčby diklofenakem je indikováno pravidelné sledování funkce jater jakožto bezpečnostní opatření. Pokud abnormální hodnoty jaterních testů přetrvávají nebo se zhoršují, jestliže dojde k rozvoji klinických známek nebo příznaků onemocnění jater nebo jestliže dojde k jiným projevům (např. eozinofilie, vyrážka) musí se podávání diklofenaku ukončit. Hepatitida se může objevit i bez přítomnosti prodromálních příznaků.

Kardiovaskulární systém, ledviny, elektrolyty a bilance tekutin

Vzhledem k tomu, že byla hlášena retence tekutin a edém v souvislosti s léčbou NSAID, je vyžadována zvláštní opatrnost u pacientů s poruchou srdeční funkce, s poruchou funkce ledvin, s hypertenzí v anamnéze, u starších pacientů, u pacientů současně léčených diuretiky nebo léčivými

přípravky, které mohou mít vliv na funkci ledvin (viz také „Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky“).

Zvláštní opatrnost je zapotřebí u pacientů s podstatnou deplecí extracelulárního objemu jakékoli příčiny (např. před operací nebo po větší operaci) z důvodu možných komplikací jako je krvácení, nerovnováha elektrolytů a porucha objemu tekutin. Je-li diklofenak podáván v takovýchto případech, je nutné v rámci bezpečnostního opatření monitorovat funkci ledvin. Přerušeni léčby obvykle vede ke stavu, který byl před léčbou.

Zvláštní péče je nutná u pacientů s hypernatrémií.

Hematologické účinky

Použití diklofenaku se doporučuje pouze ke krátkodobé léčbě. Během dlouhodobé léčby diklofenakem, stejně jako u jiných NSAID, se doporučuje monitorovat krevní obraz. Pacienti s poruchou hemostázy a trombocytopenií musí být pečlivě monitorováni (viz bod 4.3).

Stejně jako jiné NSAID může diklofenak ve vyšší dávce přechodně inhibovat jeden z kroků agregace krevních destiček.

Centrální nervový systém

Zvláštní péči je nutné věnovat pacientům s psychiatrickými poruchami, epilepsií a Parkinsonovou chorobou (viz bod 4.8).

Preexistující astma/hypersenzitivita/imunitní systém

U pacientů s astmatem, sezonní alergickou rinitidou, nosními polypy, s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo s chronickými infekcemi respiračního traktu (obzvláště ve spojení s příznaky podobnými alergické rinitidě), jsou reakce na NSAID, jako je zhoršení astmatu (tzv. intolerance analgetik/analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka, mnohem častější než u jiných pacientů. Z tohoto důvodu se u takovýchto pacientů doporučuje zvláštní opatření (pohotovostní připravenost). Toto se též vztahuje na pacienty, kteří jsou alergičtí na jiné látky, což se projevilo např. kožními reakcemi, pruritem nebo kopřivkou.

Před zahájením infuze musí být u pacientů zjištěno, zda nemají hypersenzitivní reakce (např. alergickou rinitidu), chronické plicní infekce nebo astma.

Stejně jako u jiných NSAID mohou také nastat alergické reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí i bez předchozí expozice léku.

Pacienti musí být poučeni, že mají okamžitě informovat lékaře v případě, že zaznamenají jakékoli hypersenzitivní reakce, jako je např. otok tváře, otok plic (otok hrtanu), dyspnoe, astma, tachykardie, kožní reakce (erytém, exantém, kopřivka, svědění) a/nebo pokles krevního tlaku, protože léčba musí být v těchto případech ihned přerušena.

Zvláštní péče musí být věnována pacientům se systémovým lupus erythematoses a smíšeným onemocněním pojivové tkáně. Příznaky aseptické meningitidy (ztuhlost krku, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka a dezorientace) byly hlášeny ve spojitosti s těmito základními onemocněními (viz bod 4.8).

Pokud se během podání přípravku Neodolpasse objeví závažné příznaky parestézie nebo bolest, musí být infuze ukončena.

Obecné

Stejně jako jiná NSAID může diklofenak maskovat známky a příznaky infekce (např. bolest) vzhledem k jeho farmakodynamickým vlastnostem.

Pacienti mají kontaktovat svého lékaře, v případě, že příznaky (např. bolest, zánět) přetrvávají nebo se zhoršují (např. zhoršení celkového zdravotního stavu nebo nástup horečky). Je nutné zvážit protiinfekční/antibiotickou léčbu.

Stejně jako v případě jiných nesteroidních antiflogistik se i v případě diklofenaku mohou ve výjimečných případech vyskytnout alergické reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí bez předchozího vystavení léčivému přípravku. Hypersenzitivní reakce může rovněž přejít do Kounisova syndromu, což je závažná alergická reakce, která může vést k infarktu myokardu. Mezi symptomy takové reakce patří bolest na hrudi spolu s výskytem alergické reakce na diklofenak.

Bolest hlavy vyvolaná analgetiky

Dlouhodobé užívání vysokých dávek analgetik může vyvolat bolest hlavy, která nesmí být léčena vysokými dávkami tohoto léčivého přípravku. Pacienti musí být o tomto informováni, pokud se jich to týká.

Analgetická nefropatie

Rutinní používání analgetik, zejména kombinace několika analgetik, může způsobit trvalé poškození ledvin včetně rizika renálního selhání. Pacienti musí být o tomto informováni, pokud se jich to týká.

Laboratorní testy

V závislosti na délce léčby diklofenakem se doporučuje sledovat sérový iontogram, acidobazickou rovnováhu, bilanci tekutin a aktivitu jaterních enzymů, stejně jako funkci jater a ledvin, krevní obraz, krevní srážlivost a provádět test okultního krvácení (Haemocult test).

Jestliže se současně podávají perorální antidiabetika, je nutné sledovat hladinu cukru v krvi.

V případě že se podávají draslík šetřící diuretika, musí být pečlivě sledována hladina draslíku v séru.

Je-li pacient léčen antikoagulancii, je nutno sledovat krevní srážlivost.

Další doporučení viz bod 4.5.

UPOZORNĚNÍ TÝKAJÍCÍ SE ORFENADRINU

Dlouhodobé podávání orfenadrinu může způsobit resistenci vůči léčbě.

Přípravek Neodolpasse není indikován k dlouhodobé léčbě, a proto tento účinek neočekává.

Po intravenózním podání a rovněž předtím, než pacient opustí ordinaci, musí být u hypotonických pacientů kontrolován krevní tlak.

Přípravek Neodolpasse obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 1095 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 54,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá cca. 109% maximální denní dávky sodíku doporučené WHO.

Neodolpasse je považován za léčivý přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je nutno vzít v úvahu zejména u osob na dietě s nízkým obsahem soli.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Mohou se objevit následující interakce:

INTERAKCE V SOUVISLOSTI S DIKLOFENAKEM

Kombinace diklofenaku s:	Možné reakce
Jiná NSAID	Zhoršení nežádoucích účinků, zejména zvýšení rizika gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4) (kombinace se nedoporučuje)
Kyselina acetylsalicylová	Snížení sérové koncentrace diklofenaku a zvýšení rizika gastrointestinálního poškození (kombinace se nedoporučuje)
Antiagregancia Antikoagulancia	Při souběžném podávání se doporučuje opatrnost, protože současné podávání může zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.4). I když klinická vyšetření nenaznačují, že by diklofenak ovlivňoval účinek antikoagulancií, existují hlášení o zvýšeném riziku krvácení u pacientů léčených současně diklofenakem a antikoagulancií. Doporučuje se proto pečlivé monitorování těchto pacientů.
Srdeční glykosidy (např. digoxin)	Zvýšení hladiny glykosidů v krvi – doporučuje se soustavná kontrola hladiny glykosidů v plazmě a úprava dávky
ACE inhibitory Antagonisté angiotensinu II	Snížení účinku na snížení krevního tlaku (doporučuje se kontrola krevního tlaku). Zvýšené riziko nefrotoxicity vzhledem k inhibici cyklooxygenázy (akutní renální selhání, zvláště u dehydratovaných pacientů) stejně tak zvýšené riziko hyperkalémie (požaduje se kontrola funkce ledvin a hladiny draslíku a dostatečná hydratace)
Furosemid a jiná kličková diuretika Antihypertenziva	Pokles účinku na snížení krevního tlaku (doporučuje se kontrola krevního tlaku)
Diuretika	Pokles účinku na snížení krevního tlaku (doporučuje se kontrola krevního tlaku); Vyšší riziko diklofenakem vyvolané nefrotoxicity (doporučuje se kontrola funkce ledvin; vyžaduje se dostatečná hydratace)
Draslík šetřící diuretika	Zvýšená účinnost spojená se zvýšenou hladinou draslíku v séru. Hladinu draslíku je proto nutné pravidelně sledovat.
Kortikosteroidy	Zvýšená četnost výskytu gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4)
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs)	Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4)
Bisfosfonáty	Klinické studie ukazují vyšší riziko gastro-intestinálního krvácení nebo riziko poruchy funkce ledvin (u klodronátu) –doporučuje se monitorování pacienta
Pentoxifylin Alkohol	Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (kombinaci je nutné se vyhnout)
Cyklosporin	Vyšší riziko gastrointestinálního poškození, nefro- a hepatotoxicita (kombinaci je nutné se vyhnout nebo diklofenak podávat v nižší dávce; doporučuje se monitorování funkce ledvin a jater)
Triamteren	Selhání ledvin
Takrolimus	Selhání ledvin (kombinaci je nutné se vyhnout)
Silné inhibitory CYP2C9 (např. sulfapyrazon a vorikonazol)	Signifikantní zvýšení plazmatické hladiny diklofenaku z důvodu inhibice jeho metabolismu (doporučuje se snížení dávky diklofenaku a monitorování)
Moklobemid	Zvýšený účinek diklofenaku
Kolestyramin, kolestipol	Opožděná nebo snížená resorpce diklofenaku. Diklofenak se má podat buď 1 hodinu před nebo 4–6 hodin po těchto látkách.
Methotrexát	Diklofenak může inhibovat tubulární renální clearance methotrexátu, čímž dochází ke zvýšení hladiny methotrexátu. Opatrnost je zapotřebí v případě, že jsou NSAID, včetně diklofenaku, podány méně než 24 hodin před léčbou nebo po léčbě methotrexátem,

	jelikož koncentrace methotrexátu v krvi může vzrůstat a toxicita této látky může být zvýšena.
Lithium Phenytoin	Zvýšení plazmatické koncentrace těchto látek. Doporučuje se neustálá kontrola jejich plazmatických hladin a úprava dávky.
Perorální antidiabetika	Může dojít ke kolísání hladiny glukózy v krvi (doporučuje se zvýšené monitorování hladiny glukózy v krvi)
Chinolony	Křeče (kombinace se nedoporučuje)
Analogy prostaglandinů	V ojedinělých případech byla hlášena nekróza myokardu a anafylaktický šok
Zidovudin	Zvýšené riziko hematologické toxicity

INTERAKCE V SOUVISLOSTI S ORFENADRINEM

Kombinace s orfenadrinem:	Možné reakce
Amantadin Inhibitory MAO Chinidin Tricyklická antidepresiva	Zvýšený anticholinergní účinek
Levodopa	Zvýšené antiparkinsonské účinky
Trankvilizéry	Zrychlený metabolismus → snížená hladina trankvilizérů v krvi
Dextropropoxyfen	Třes, dezorientace, úzkost
Tyroxin	Orfenadrin může ovlivnit analytické stanovení tyroxinu a rovněž funkce štítné žlázy (zvýšená plazmatická hladina tyroxinu vázaného na proteiny)
Chlorpromazin	Vyšší riziko hypotermie

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

DIKLOFENAK:

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací a gastroschízi po užití inhibitorů syntézy prostaglandinů během počátečního stádia těhotenství.

Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trvání léčby. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. U zvířat vedlo podání inhibitoru syntézy prostaglandinu ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k embryo-fetální letalitě. Navíc byl u zvířat hlášen zvýšený výskyt různých malformací, včetně kardiovaskulárních, po podání inhibitoru syntézy prostaglandinu v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání diklofenaku způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být diklofenak podáván během prvního a druhého trimestru, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je diklofenak podáván ženám, které se pokoušejí otěhotnět nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Při podání diklofenaku po dobu několika dnů je od 20. gestačního týdne třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání diklofenaku ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství může použití inhibitorů syntézy prostaglandinů vést u plodu:

- ke kardiopulmonální toxicitě (s předčasnou konstrikcí/uzávěrem ductus arteriosus a s pulmonální hypertenzí)

- k renální dysfunkci (viz výše)
- u matky a novorozence na konci těhotenství:
- k možnému prodloužení doby krvácivosti, k antiagregačnímu působení na trombocyty, ke kterým může dojít dokonce i při velmi nízkých dávkách
 - inhibici děložních kontrakcí, což vede k opoždění nebo k prodloužení průběhu porodu

Z těchto důvodů je použití diklofenaku kontraindikováno během třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Stejně jako jiná NSAID i diklofenak prostupuje v malém množství do mateřského mléka. Z těchto důvodů by se diklofenak neměl podávat během kojení.

Fertilita

Prostaglandiny hrají důležitou úlohu při ovulaci, implantaci a vaskularizaci placenty. Stejně jako jiná NSAID může i diklofenak poškodit ženskou fertilitu a nedoporučuje se ženám, které se pokoušejí otěhotnět. U žen, které mají problémy s otěhotněním, nebo které se léčí na infertilitu, je nutné zvážit vysazení diklofenaku.

ORFENADRIN:

Těhotenství

Nejsou žádné nebo pouze omezené zkušenosti s použitím orfenadrin-citrátu během prvního trimestru těhotenství. Nejsou žádné zkušenosti s použitím orfenadrin-citrátu během druhého a třetího trimestru těhotenství. Studie na zvířatech neposkytují dostatečné informace o reprodukční toxicitě. Potenciální riziko pro člověka není známo. Z toho důvodu smí být orfenadrin-citrát použit během těhotenství pouze tehdy, jestliže možný přínos léčby převažuje možné riziko.

Kojení

Není známo, zda orfenadrin-citrát přechází do mateřského mléka. Z toho důvodu smí být orfenadrin-citrát použit během kojení pouze po pečlivém zhodnocení možného přínosu léčby oproti možnému riziku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, u kterých se při používání přípravku Neodolpasse vyskytují poruchy vidění, závratě, vertigo, ospalost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému nesmí řídit ani obsluhovat stroje. Pacienti musí být o tomto poučeni, a to zejména o nevhodné kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících četnostech výskytu:

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100, < 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
Velmi vzácné	(< 1/10 000)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY V SOUVISLOSTI S DIKLOFENAKEM

Nejčastějšími nežádoucí účinky byly gastrointestinální účinky. Zejména u starších pacientů se vyskytla peptická ulcerace, perforace nebo gastrointestinální krvácení, přičemž tyto nežádoucí účinky byly v některých případech fatální. Nauzea, zvracení, průjem, meteorismus, zácpa, dyspepsie,

abdominální bolest, meléna, hematemeze, aftózní stomatitida, zhoršení preexistující ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy nemoci, byly popsány po podání NSAID (viz bod 4.4). Gastritida byla hlášena méně často.

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášen edém, vysoký krevní tlak a kardiální insuficience.

Následující nežádoucí účinky zahrnují nežádoucí účinky hlášené buď při krátkodobém nebo dlouhodobém používání diklofenaku:

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Srdeční poruchy		
Velmi vzácné		Palpitace, bolest na hrudi, edém, srdeční selhání, infarkt myokardu
Není známo		Kounisův syndrom
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi vzácné		Inhibice agregace krevních destiček, riziko hemoragie, trombocytopenie, purpura, leukopenie, pancytopenie, agranulocytóza, anemie (včetně hemolytické a aplastické anemie), panmyelopatie, eozinofilie
Poruchy nervového systému		
Časté		Bolest hlavy, vertigo
Vzácné		Závrať, ospalost, neklid, agitace
Velmi vzácné		Poruchy citlivosti (včetně parestezie), duševní poruchy, dezorientace, křeče, úzkost, třes, aseptická meningitida, poruchy chuti, cévní mozková příhoda
Poruchy oka		
Velmi vzácné		Poruchy vidění (rozmazané nebo dvojité vidění)
Poruchy ucha a labyrintu		
Vzácné		Vertigo
Velmi vzácné		Dočasná porucha sluchu, tinitus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Vzácné		Astma (včetně dyspnoe)
Velmi vzácné		Pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		
Časté		Epigastrická bolest, ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, dyspepsie, anorexie, meteorismus, flatulence
Vzácné		Gastritida, gastrointestinální krvácení (také okultní krvácení), peptidický vřed s nebo bez krvácení a/nebo s perforací, hematemeze, meléna, hemoragický průjem
Velmi vzácné		Bolest v hypogastriu (např. nespecifická hemoragická kolitida a zhoršení ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy nemoci), zácpa, stomatitida (včetně ulcerózní stomatitidy), glositida, esofageální léze, intestinální striktury (diafragma-like), pankreatitida
Není známo		Ischemická kolitida
Poruchy ledvin a močových cest		
Méně časté		Zadržování sodíku a vody
Velmi vzácné		Akutní renální selhání, hematurie, intersticiální nefritida, nefrotický syndrom, proteinurie, renální papilární nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Časté		Vyrážka, exantém
Vzácné		Kopřivka
Velmi vzácné		Reversibilní alopecie, bulózní erupce, ekzém, erythroderma, purpura (také alergická purpura), Stevensův-Johnsonův syndrom (exsudativní erythema multiforme), Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), exfoliativní dermatitida, fotosenzitivní reakce, svědění
Infekce a infestace		
Velmi vzácné		Zhoršení infekčních zánětů (např. rozvoj nekrotizující fascitidy)

Cévní poruchy	
Velmi vzácné	Hypertenze, vaskulitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Bolest v místě vpichu, indurace v místě vpichu, iritace žíly, tromboflebitida
Vzácné	Edém, nekróza v místě vpichu
Velmi vzácné	Absces v místě vpichu
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Hypersensitivita, anafylaktické a anafylaktoidní systemové reakce včetně hypotenze, šoku a bronchospasmu
Velmi vzácné	Angioneurotický edém (včetně otoku tváře), otok jazyka, vnitřní otok hrtanu včetně tracheální stenózy, dyspnoe
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Přechodné zvýšení hladin transamináz
Vzácné	Různé stupně poškození funkce jater, hepatitida s nebo bez žloutenky
Velmi vzácné	Fulminantní hepatitida, hepatická nekróza, akutní jaterní selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné	Impotence
Psychiatrické poruchy	
Velmi vzácné	Dezorientace, deprese, nespavost, úzkost, noční děsy, iritabilita, psychotické poruchy

Klinické studie a epidemiologická data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě (viz body 4.3 a 4.4 Kontraindikace a Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pacienti mají být poučeni, že je třeba přerušit léčbu diklofenakem a informovat okamžitě lékaře, jestliže se objeví následující příznaky potenciálně nebezpečných nežádoucích účinků:

- žaludeční potíže, pálení žáhy nebo bolest žaludku
- hematemaze, meléna nebo hematurie
- kožní reakce jako je vyrážka nebo svědění
- potíže s dýcháním, respirační tíseň nebo dušnost, otok v oblasti hlavy
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- těžké vyčerpání spolu se ztrátou chuti k jídlu
- přetrvávající bolest v krku, poranění v ústech, vyčerpání nebo horečka
- krvácení z nosu, kožní krvácení
- otok tváře, chodidel nebo nohou
- snížené vylučování moče spolu s těžkým vyčerpáním
- silná bolest hlavy nebo ztuhlost krku
- bolest na hrudi
- zamlžené vědomí

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY V SOUVISLOSTI S ORFENADRINEM

Nastávají převážně v souvislosti s parasymptolytickým účinkem orfenadrinu.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Četnost	
Srdeční poruchy	
Není známo	Tachykardie, palpitace
Poruchy nervového systému	
Časté	Únava, vertigo
Méně časté	Bolest hlavy, svalový třes, dysfagie a poruchy řeči, poruchy myšlení, porucha chuti k jídlu a chuti

Není známo	Slabost, závratě, neklid
Poruchy oka	
Časté	Poruchy vidění
Méně časté	Bolest, suché oko
Není známo	Přechodné poruchy akomodace, zvýšený nitrooční tlak
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Rinitida, bolest na hrudi
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nevolnost, nauzea
Méně časté	Sucho v ústech, bolest břicha, zácpa, průjem
Není známo	Zvracení, nechutenství
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Retence moči, močová inkontinence
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	Exantém
Není známo	Snížená sekrece potních žláz (akumulace tepla!), zarudnutí kůže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Diskomfort, slabost nohou
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	Pálení v oblasti genitálií u žen
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Euforie, nervozita, úzkost, poruchy spánku, zmatenost, deprese, emocionální labilita

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

DIKLOFENAK:

Není žádný typický klinický obraz z předávkování diklofenakem.

Předávkování může způsobit příznaky jako je zvracení, gastrointestinální krvácení, průjem, vertigo, tinitus a křeče. V případě silné otravy může dojít k akutnímu renálnímu selhání a k poškození jater stejně jako k respirační tísní a cyanóze.

ORFENADRIN:

Akutní předávkování orfenadrinem se projevuje následujícími příznaky: horkem, suchou kůží, pocením, návaly horka (flush), suchostí sliznic, zvýšenou dechovou frekvencí, dilatací pupil, poruchami motility, svalovým třesem, ataxií, tonickými a klonickými křečemi, halucinacemi, anurií, srdeční arytmii, srdečním selháním, vyčerpaností, kolapsem, bezvědomím a poruchami elektrolytové a acidobazické rovnováhy.

Léčba

DIKLOFENAK:

Specifické antidotum neexistuje.

Léčba předávkování spočívá v symptomatické a podpůrné léčbě s monitorováním životních funkcí. Podpůrné a symptomatické léčby má být využito u komplikací jako je hypotenze, renální selhání, křeče, gastrointestinální poruchy a respirační tíseň. Speciální opatření jako je nucená diuréza, dialýza nebo hemoperfuze jsou pravděpodobně neúčinné při eliminaci NSAID vzhledem k jejich silné vazbě na bílkoviny a extenzivnímu metabolismu.

ORFENADRIN:

- nucená diuréza ke zvýšení objemu moči a jejího průchodu močovým měchýřem,
- peritoneální dialýza, hemodialýza
- podpůrná léčba: intravenózní hydratace a regulace cirkulace v závislosti na příznacích

Při anticholinergní otravě orfenadrinem lze uvážit podání fysostigminu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: centrálně působící myorelaxancia; orfenadrin, kombinace.
ATC kód: M03BC51

Přípravek Neodolpasse je kombinací analgeticky působícího nesteroidního antirevmatika (diklofenaku) a centrálně působícího myorelaxancia (orfenadrinu). Používá se k léčbě akutní bolesti a zánětu.

Tato kombinace ruší bludný kruh mezi bolestí a svalovou kontrakcí (bludný kruh bolesti). Bolest vyvolaná spasmy je léčena myorelaxanciem, zatímco záněty, které nejsou vyvolané spasmy, jsou léčeny nesteroidním antirevmatikem.

Diklofenak (o-[(2,6-dichlorfenyl)amino]-fenyl-acetát), derivát kyseliny fenylactové je nesteroidní antirevmatikum s analgetickými, antiflogistickými a antipyretickými vlastnostmi. Jeho účinek převážně spočívá v inhibici cyklooxygenázy a syntézy prostaglandinů. Ve vyšších dávkách diklofenak snižuje syntézu produktů lipooxygenázy (např. leukotrienů) a působí jako reverzibilní inhibitor experimentálně vyvolané agregace krevních destiček.

Orfenadrin (2-dimethylaminoethyl-2-methylbenzylhydriether) je vysoce účinné svalové relaxans působící prostřednictvím centrálního nervového systému. Orfenadrin působí pouze na patologicky zvýšený svalový tonus. Bolest způsobená spazmy kosterního svalstva odpovídá obzvláště dobře na léčbu orfenadrinem. Orfenadrin má také parasimpatolytické, lokálně anestetické a slabé antihistaminické vlastnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

DIKLOFENAK

Resorpce

Nejvyšších plazmatických hladin diklofenaku se dosáhne těsně po infuzi. Infuze diklofenaku vede k rychlému nástupu účinku.

K maximálním plazmatickým koncentracím během infuze nedochází.

Po intravenózní infuzi 75 mg diklofenaku trvající 2 hodiny se dosáhne průměrné maximální plazmatické koncentrace 1,9 µg/ml.

Plazmatická koncentrace je lineárně proporcionální k podané dávce. 2–4 hodiny po infuzi je maximálních koncentrací dosaženo v synoviální tekutině, hodnoty koncentrací zůstávají vyšší (než v plazmě) po dobu až 12 hodin.

Distribuce a biotransformace

Systémová biologická dostupnost po intravenózním podání je přibližně dvojnásobná než ta po perorálním nebo rektálním podání téže dávky, protože přibližně polovina léčivé látky je po perorálním

nebo rektálním podání metabolizována při prvním průchodu játry (first pass effect). Při podávání terapeutických dávek se diklofenak z 99,7 % váže na bílkoviny (převážně na albumin).

Eliminace

Eliminace ze synoviální tekutiny je pomalejší (eliminační poločas je 3–6 hodin) než eliminace z plazmy (eliminační poločas je 1–2 hodiny).

Přibližně 60 % podané dávky je vyloučeno ledvinami ve formě částečně účinných metabolitů, méně než 1 % je vyloučeno v nezměněné formě, zbytek dávky je eliminován ve formě metabolitů žlučí a stolicí.

Farmakokinetika diklofenaku není závislá na věku pacienta. Kumulace se neočekává, pokud se dodržují doporučené intervaly dávkování, to platí i pro pacienty s poruchou funkce ledvin nebo jater.

ORFENADRIN

Resorpce

Nejvyšší plazmatická hladina je detekována již po 2 minutách od i.v. podání.

Distribuce a biotransformace

Studie prokázaly, že přibližně 90 % orfenadrinu je vázáno na proteiny.

Eliminace

Eliminační poločas orfenadrinu je 14 hodin. Látka je extenzivně metabolizována a eliminována převážně ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Diklofenak

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Byly provedeny studie chronické toxicity na různých druzích zvířat. Při podávání toxických dávek docházelo pouze k ulceraci v gastrointestinálním traktu a ke změnám krevního obrazu.

Diklofenak neovlivňuje fertilitu rodičovských zvířat (potkani) ani pre-, peri- a postnatální vývoj potomků. Nebyly pozorovány žádné známky teratogenního působení u myší, potkanů ani králíků. V rámci různých studií (na zvířatech) nebyly pozorovány mutagenní účinky ani *in vitro* (králičí buňky) ani *in vivo*. V rámci dlouhodobých studií na potkanech a myších nebylo pozorováno karcinogenní působení.

Koncentrace sodné soli diklofenaku aplikované *in vitro* (králičí buňky), které odpovídaly koncentracím dosahovaným v lidské plazmě nebo v synoviální tekutině, nevedly k supresi biosyntézy proteoglykanů v chrupavkách.

Orfenadrin

Studie toxicity po opakovaném podávání neodpovídají dnešnímu standardu.

Při opakovaném podávání u psů (perorální podání až 60 mg/kg těl. hmotnosti po dobu 8 týdnů a následně až 150 mg/kg těl. hmotnosti po dobu 5 týdnů, vždy 5 dní v týdnu) nebyl pozorován žádný účinek na vývoj tělesné hmotnosti, krevní obraz nebo funkci ledvin.

Po perorálním podání 20 mg/kg těl. hmotnosti psům po dobu 5 měsíců byla uváděna leukocytóza, avšak k histopatologickým změnám studovaných orgánů nedocházelo.

Ani mutagenní účinky, ani klinicky relevantní genotoxický potenciál nebyly v rámci *in vitro* studií s orfenadrinem prokázány. O studiích hodnotících karcinogenní působení není známo.

Byly provedeny různé studie reprodukční toxicity na myších, potkanech a králících. Tyto studie však byly provedeny nedostatečně a jsou rovněž nedostatečně zdokumentovány. Výsledky těchto studií nejsou konzistentní, nicméně embryotoxický potenciál nelze vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

acetylcystein
kyselina jablečná, L-forma
dihydrát dinatrium-edetátu
hydroxid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Mísení s jinými léčivými přípravky je možné pouze tehdy, jestliže byla kompatibilita prokázána.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti před prvním otevřením:

1 rok

Doba použitelnosti po prvním otevření:

Přípravek Neodolpasse musí být použit okamžitě po prvním otevření lahve. Veškerý zbylý roztok musí být zlikvidován.

Doba použitelnosti po smíchání s jinými přípravky:

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím na zodpovědnosti uživatele a normálně by neměly být delší než 24 hodin při pokojové teplotě, pokud mísení neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Kompatibilita směsi musí být ověřena (viz bod 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte lahev ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

250ml skleněná lahev (Ph. Eur., sklo třídy II) s halogenbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Velikost balení: 1 x 250 ml, 10 x 250 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po prvním otevření lahve musí být roztok okamžitě použit.
Veškerý nepoužitý roztok, stejně jako veškerý zbylý roztok po infuzi musí být odborně zlikvidován.

Pouze k jednorázovému použití.

Lze použít pouze čiré a bezbarvé roztoky v neporušeném obalu.

Pokud je přípravek Neodolpasse mísen s jinými léčivými přípravky, musí být zajištěny aseptické podmínky, adekvátní promíchání a zejména musí být zajištěna kompatibilita.

Kompatibilita směsí přípravku Neodolpasse s např. dexamethasonem, prednisolonem, omeprazolem, lidokainem, ranitidinem, metoklopramidem nebo esomeprazolem byla testována.

Kompatibilita je validní pouze pro určité definované směsné poměry. Informace o těchto směsných poměrech jsou k dispozici na vyžádání u držitele rozhodnutí o registraci.

Kompatibilita musí být zkontrolována alespoň vizuálně (zrakem nespátřitelné chemické, respektive terapeutické inkompatibility však nelze vyloučit).

Směs má být podána infuzí do 24 hodin od přípravy směsi.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o.
Na Strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/423/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 6. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 7. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 11. 2022