

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neodolpasse - Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

250 ml enthalten:

Diclofenac-Natrium	75 mg (entsprechend 69,6 mg Diclofenac und 5,4 mg Natrium)
Orphenadrincitrat	30 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Natrium

Elektrolyte in mmol/250 ml:
Na⁺ ca. 47,5 (1,09 g)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.
Klare und farblose Lösung.

Osmolarität: ca. 303 mosmol/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendung postoperativ zur Behandlung von Schmerzen.

Es gibt Belege dafür, dass auch akute radikuläre und vertebrogenen Schmerz- und Entzündungszustände sowie durch rheumatische Erkrankungen bedingte akute Schmerzen auf eine Therapie mit Neodolpasse ansprechen.

Fieber allein ist keine Indikation.

Neodolpasse wird angewendet bei Erwachsenen (ab 18 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es gelten folgende Richtlinien für Erwachsene (*Personen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr*):

- Die Tagesdosis beträgt im Allgemeinen 250 ml Infusionslösung.
- In Ausnahmefällen können auch 2 Infusionen à 250 ml pro Tag gegeben werden, wenn ein infusionsfreies Intervall von mindestens 8 Stunden eingehalten wird.

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt, daher sollten solche Patienten mit der niedrigsten noch wirksamen Dosis behandelt und

die Nierenfunktion kontinuierlich überwacht werden. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist Neodolpasse kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt, daher sollten solche Patienten mit der niedrigsten noch wirksamen Dosis behandelt und die Leberenzymaktivitäten überwacht werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Neodolpasse kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten (über 65 Jahre) durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass bei älteren Patienten die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen der nicht-steroidalen Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR) höher ist. Daher sollten insbesondere geschwächte ältere und untergewichtige Patienten mit der niedrigsten noch wirksamen Dosis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Neodolpasse ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Wegen der niedrigen Osmolarität von ca. 303 mosmol/l kann Neodolpasse periphervenös verabreicht werden.

Die Infusionsdauer soll 1,5 bis 2 Stunden für 250 ml betragen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer soll über den kürzesten Zeitraum, der für ein Erreichen der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden und im Allgemeinen 7 Tage nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wie andere **nicht-steroidale Anti-Rheumatika (NSAR)** ist auch Diclofenac kontraindiziert bei Patienten, bei denen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Asthmaanfälle ausgelöst oder verstärkt wurden, Urtikaria oder akute Rhinitis auftraten,
- aktive Magen- oder Darmulceration, -blutung oder -perforation,
- rezidivierende peptische Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese),
- gastrointestinale Blutung oder Perforation - ausgelöst durch NSAR-Therapie - in der Anamnese,
- Hämatologische Erkrankungen (z.B. Blutbildungsstörungen, Knochenmarksschädigungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese),
- zerebrovaskuläre Blutungen,
- akute starke Blutungen,
- bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung,
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4),
- Tachyarrhythmie,
- Schwangerschaft im dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6),
- Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr,
- Myasthenia gravis, Bulbärparalyse,
- Engwinkलगlaukom,
- Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Trakts,
- Megacolon, paralytischer Ileus,
- Harnverhaltung bei Prostataadenom bzw. Prostatahypertrophie oder Blasenhalsostruktion.

Allgemeine Gegenanzeigen der Infusionstherapie wie Hyperhydratationszustände, dekompenzierte Herzinsuffizienz, Nierenfunktionsstörungen (Oligurie, Anurie), Lungen- und Hirnödeme sind zu berücksichtigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

WARNHINWEISE ZU DICLOFENAC

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Diclofenac im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft ist erforderlich, die Anwendung in der Stillzeit ist nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Die Anwendung von Diclofenac in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte wegen fehlenden Nachweises synergistischer Effekte und der Möglichkeit zusätzlicher unerwünschter Wirkungen vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

Gastrointestinale Blutungen, Ulcera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Sie haben im Allgemeinen ernsthafte Auswirkungen bei älteren Patienten.

Gleichzeitiger Alkoholkonsum führt zu erhöhter gastrointestinaler Blutungsgefahr.

Wenn es bei Patienten unter Diclofenac zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulcera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomosenleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen.

Wie bei allen NSAR, einschließlich Diclofenac, ist engmaschige ärztliche Überwachung und besondere Vorsicht bei der Anwendung von Diclofenac erforderlich bei Patienten mit Symptomen, die auf gastrointestinale Erkrankungen hinweisen oder mit einer Vorgeschichte, die Ulcera, Blutungen oder Perforation von Magen oder Darm vermuten lässt (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulceration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulcera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulcera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang.

Bei älteren Patienten ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägungen Vorsicht angezeigt. Insbesondere wird empfohlen, bei geschwächten älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung) für kardiovaskuläre Ereignisse sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden. Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 100 mm Hg oder instabiler Kreislaufsituation (z.B. beginnendes Kreislaufversagen bei Herzinfarkt, Mehrfachverletzung, beginnender Schock) ist die Indikation für die parenterale Anwendung besonders eng zu stellen.

Hautreaktionen

Unter Diclofenac-Therapie wurde in sehr seltenen Fällen über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und generalisiertem bullösem fixem Arzneimittelexanthem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit sollte Neodolpasse abgesetzt werden.

Leber

Eine sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion, da es zu einer Exazerbation dieser Beeinträchtigung kommen könnte.

Wie bei anderen NSAR kann es auch bei Diclofenac zu einer Erhöhung von einem oder mehreren Leberenzymen kommen. Als vorsorgliche Maßnahme wird bei längerer Anwendung von Diclofenac die Überwachung der Leberfunktion empfohlen. Diclofenac sollte abgesetzt werden, falls eine Leberfunktionsstörung anhält oder sich verschlimmert, und falls klinische Zeichen und Symptome, die auf eine Erkrankung der Leber hinweisen, oder andere Manifestationen (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.) auftreten.

Hepatitis kann ohne Prodromalsymptome auftreten.

Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung von Diclofenac bei Patienten mit hepatischer Porphyrrie, da eine Attacke ausgelöst werden kann.

Kreislauf, Niere, Elektrolyt- und Wasserhaushalt

Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer Behandlung mit NSAR berichtet wurden, ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Hypertonie in der Anamnese, bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika oder andere Arzneimittel mit einem möglichen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion einnehmen (siehe auch "Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte").

Bei Patienten mit Flüssigkeitsmangel im Extrazellulärraum jeglicher Ursache (z.B. während der peri- bzw. postoperativen Phase großer chirurgischer Eingriffe) ist wegen möglicher Blutungs-, Elektrolyt- und Volumenkomplikationen besondere Vorsicht geboten. Als vorsorgliche Maßnahme wird, wenn in

solchen Fällen Diclofenac Verwendung findet, die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Eine Unterbrechung der Therapie führt normalerweise zu einer Wiederherstellung des Zustands vor der Behandlung.

Vorsicht bei Hypernatriämie.

Hämatologische Wirkungen

Die Anwendung von Diclofenac wird nur für die kurzzeitige Behandlung empfohlen. So wie bei anderen NSAR auch, sind während längerer Behandlung mit Diclofenac Blutbildkontrollen empfohlen. Besondere Vorsicht (Überwachung) ist erforderlich bei Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.3). Wie andere NSAR kann auch Diclofenac in höheren Dosen vorübergehend einen Schritt der Thrombozytenaggregation hemmen.

Zentralnervensystem

Vorsicht ist erforderlich bei schweren psychischen Erkrankungen, Epilepsie und Parkinsonismus (siehe Abschnitt 4.8).

Asthmaanamnese/Überempfindlichkeitsreaktionen/Immunsystem

Bei Patienten mit Asthma, saisonaler allergischer Rhinitis, Schwellungen der Nasenschleimhaut (z.B. Nasenpolypen), chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit oder chronischen Atemwegsinfektionen (vor allem in Verbindung mit Symptomen von der Art einer allergischen Rhinitis) sind Reaktionen auf NSAR wie Asthma-Exazerbation (sogenannte Intoleranz für Analgetika / Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria häufiger als bei anderen Patienten. Daher werden bei diesen Personen besondere Vorsichtsmaßnahmen empfohlen (Bereitschaft für einen Notfall). Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Substanzen allergische Reaktionen wie etwa Hautreaktionen, Pruritus oder Urtikaria zeigen.

Vor Anlegen der Neodolpasse - Infusionslösung sollten die Patienten gezielt nach Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Heuschnupfen), chronischen Atemwegsinfektionen bzw. Asthma bronchiale in der Anamnese befragt werden.

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auch dann auftreten, wenn das Medikament zuvor noch nicht angewandt wurde. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie bei Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z.B. Gesichtssödemen, Schwellungen in den Atemwegen (z.B. Kehlkopfschwellung), Luftnot, Asthma, Herzjagen, Hautreaktionen (Erythem, Exanthem, Urticaria, Juckreiz) und/oder Blutdruckabfall die Einnahme/Anwendung des vermutlichen Auslösers beenden und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen. Es wurden bei diesen Grunderkrankungen unter NSAR-Therapie Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Bewusstseinsstrübung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Treten bei der Applikation von Neodolpasse stärkere Missempfindungen oder Schmerzen auf, ist die Infusion abzubrechen.

Allgemeine Hinweise

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Neodolpasse wie auch andere NSAR, die Symptome einer Infektion (z.B. Schmerzen) verschleiern. Die Patienten sollten darüber informiert werden, bei Weiterbestehen oder Verschlimmerung von Schmerzen oder anderer Entzündungszeichen, wie z.B. bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens, sowie beim Auftreten von Fieber unter der Therapie, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Analgetikainduzierter Kopfschmerz

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Analgetikanephropathie

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Laborkontrollen

Je nach Dauer der Behandlung mit Diclofenac sind Kontrollen des Serumionogramms, des Säuren-Basen-Haushalts und der Wasserbilanz sowie der Leberenzymaktivitäten im Serum, der Leber- und Nierenfunktion, des Blutbilds, der Blutgerinnung und Hämokulttests angezeigt.

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antidiabetika sollen die Blutzuckerwerte überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Diuretika sind die Kaliumspiegel im Serum zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien sollte die Blutgerinnung überwacht werden.

Weitere Empfehlungen siehe Abschnitt 4.5.

WARNHINWEISE ZU ORPHENADRIN

Längere, kontinuierliche Gabe von Orphenadrin kann unter Umständen zur Toleranzentwicklung führen. Bei Infusion von Neodolpasse ist damit aber nicht zu rechnen, da eine kontinuierliche Anwendung nicht vorgesehen ist.

Nach i.v.-Injektion sollten hypotone Patienten vor Verlassen der Praxis einer Blutdruckkontrolle unterzogen werden.

Hinweise zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält ca. 1,09 g Natrium pro Infusionsflasche, entsprechend ca. 54,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale tägliche Dosis von Neodolpasse entspricht ca. 109 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Der Gehalt an Natrium von Neodolpasse kann als „hoch“ betrachtet werden. Dies sollte besonders bei Patienten beachtet werden, die eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen können auftreten:

WECHSELWIRKUNGEN MIT DICLOFENAC

Kombination von Diclofenac mit:	mögliche Reaktionen:
andere NSAR	Verstärkung der Nebenwirkungen, insbes. Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulceration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4) (Kombination nicht empfohlen)
Acetylsalicylsäure	Wechselseitige Verminderung der Serumkonzentrationen bei additivem Risiko einer gastrointestinalen Schädigung (Kombination nicht empfohlen)
Thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe und Antikoagulantien	Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulantien beeinflusst, es gibt jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulantien erhalten.

	Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen
Herzglykoside (z.B. Digoxin)	Erhöhung von deren Blutspiegel – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen
ACE-Hemmer Angiotensin-II-Antagonisten	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen empfohlen); Verstärkung des Risikos der Nephrotoxizität durch die Hemmung der Cyclooxygenase (akutes Nierenversagen ist möglich, besonders bei exsikierten Personen) und erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie (Kontrolle der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen; auf ausreichende Hydrierung achten)
Furosemid und andere Schleifendiuretika, Antihypertensiva	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen empfohlen)
Diuretika	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen empfohlen); Verstärkung des Risikos durch Diclofenac ausgelöster Nephrotoxizität (Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen; auf ausreichende Hydrierung achten)
Kaliumsparende Diuretika	Verstärkung der Wirkung und Gefahr der Hyperkaliämie (Blutdruckkontrolle und Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen)
Glucocorticoide	Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulceration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Bisphosphonate	Studien ergaben Hinweise auf Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung bzw. einer möglichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (bei Clodronat) - entsprechende Überwachung empfohlen
Pentoxifyllin Alkohol	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (Kombination vermeiden)
Ciclosporin	Verstärkung des Risikos gastrointestinaler Schäden, Nephro- und Hepatotoxizität (Kombination vermeiden bzw. Diclofenac niedriger dosieren; Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion empfohlen)
Triamteren	Nierenversagen
Tacrolimus	Nierenversagen (Kombination vermeiden)
starke CYP2C9-Hemmer (so wie Sulfinpyrazon und Voriconazol)	Signifikante Erhöhung der Diclofenacplasmaspiegel durch Hemmung des Diclofenac-Metabolismus (Dosisreduktion von Diclofenac und Überwachung empfohlen)
Moclobemid	Verstärkung der Diclofenac-Wirkung
Colestyramin, Colestipol	Verzögerung oder Verminderung der Aufnahme von Diclofenac; Diclofenac sollte 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach diesen Substanzen angewendet werden
Methotrexat	Diclofenac kann die tubuläre renale Ausscheidung behindern. Vorsicht ist empfohlen bei der Anwendung von NSAR, wenn Sie weniger als 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Methotrexat erfolgen; es kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und dessen Toxizität erhöhen
Lithium Phenytoin	Erhöhung von deren Blutspiegel – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen
orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich (vermehrte Blutzuckerkontrollen empfohlen)
Chinolone	Krämpfe (Kombination nicht empfohlen)
Prostaglandinanaloga	Bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und Prostaglandinanaloga wird in einem Einzelfall von myokardialer Nekrose und anaphylaktischem Schock berichtet.

Zidovudine	Erhöhung des Hämatoxizitätsrisikos
------------	------------------------------------

WECHSELWIRKUNGEN MIT ORPHENADRIN

Kombination von Orphenadrin mit:	mögliche Reaktionen:
Amantadin MAO-Hemmer Chinidin Trizyklische Antidepressiva	Verstärkung der anticholinergen Effekte
Levodopa	Verstärkung der Antiparkinsonwirkung
Tranquilizer	beschleunigter Metabolismus → erniedrigte Spiegel der Tranquilizer
Dextropropoxyphen	Tremor, Verwirrtheit, Angstzustände
Thyroxin	Durch Orphenadrin kann die Thyroxin-Bestimmung bzw. die Schilddrüsenfunktion beeinflusst werden (erhöhte Spiegel proteingebundenes Thyroxin)
Chlorpromazin	Erhöhte Hypothermiegefahr

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

DICLOFENAC:

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung war von weniger als 1 % erhöht auf bis zu ca. 1,5 %.

Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Neodolpasse ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Somit sollte Neodolpasse während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Neodolpasse bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Neodolpasse ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Neodolpasse sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Neodolpasse im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3. und 5.3).

Stillzeit

Wie andere NSARs geht auch Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher soll Diclofenac während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Ovulation, der Implantation und Plazentavaskularisation. So wie andere NSAR, kann die Anwendung von Diclofenac die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen und ist bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder wegen Unfruchtbarkeit untersucht werden, sollte das Absetzen von Diclofenac erwogen werden.

ORPHENADRIN:

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit einer Anwendung von Orphenadrincitrat im ersten Trimenon der Schwangerschaft vor. Zu einer Anwendung im zweiten und dritten Trimenon liegen keine Erfahrungen vor. Die tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität sind unzureichend. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher darf Orphenadrincitrat in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Orphenadrincitrat in die Muttermilch übergeht. Daher darf Orphenadrincitrat in der Stillzeit nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Neodolpasse hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, die während der Therapie mit Neodolpasse Sehstörungen, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit und andere zentralnervöse Nebenwirkungen entwickeln, sollten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder/und keine Maschinen bedienen. Die Patienten sind entsprechend zu informieren. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Sehr selten	($< 1/10\ 000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

NEBENWIRKUNGEN VON DICLOFENAC

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulcera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen – manchmal auch tödlich, besonders bei älteren Personen – kommen vor. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, abdominelle Schmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurden nach der Anwendung von NSARs beschrieben. (siehe auch Abschnitt 4.4). Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Die folgenden Nebenwirkungen sind bei kurzfristiger oder längerfristiger Anwendung von Diclofenac berichtet worden:

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
Herzerkrankungen	
Sehr selten	Palpitationen, Brustschmerzen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Hemmung der Plättchenaggregation, Blutungsneigung, Thrombozytopenie, Purpura, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose, Anämie (einschließlich hämolytische und aplastische Anämie), Panmyelopathie, Eosinophilie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Selten	Benommenheit, Schläfrigkeit, Unruhe, Erregungszustände
Sehr selten	Störungen des Empfindungsvermögens (einschließlich Parästhesien), Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Angst, Tremor, aseptische Meningitis, Störungen der Geschmacksempfindung, Schlaganfall
Augenerkrankungen	
Sehr selten	Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Schwindel
Sehr selten	Vorübergehende Hörstörungen, Tinnitus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Asthmaanfälle (einschließlich Dyspnoe)
Sehr selten	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	epigastrische Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchkrämpfe, Dyspepsie, Anorexie, Meteorismus, Flatulenz
Selten	Gastritis, gastrointestinale Blutungen (auch okkulte), peptische Ulcera mit oder ohne Blutung und/oder Perforation, blutiges Erbrechen, Melaena, blutiger Durchfall
Sehr selten	Beschwerden im Unterbauch (z.B. unspezifische hämorrhagische Colitis, Exacerbation einer Colitis ulcerosa oder eines M.Crohn), Obstipation, Stomatitis (einschließlich ulcerative Stomatitis), Glossitis, Läsionen der Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Pankreatitis
Nicht bekannt	Ischämische Kolitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Natrium- und Wasserretention
Sehr selten	akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Proteinurie, Papillennekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Rash, Exanthem
Selten	Urtikaria

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
Sehr selten	reversible Alopezie, bullöse Eruptionen, Ekzem, Erythrodermie, Purpura (auch allergisch), Stevens-Johnson-Syndrom (Erythema exsudativum multiforme), Lyell-Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse), exfoliative Dermatitis, Photosensibilisierung, Pruritus
Nicht bekannt	fixes Arzneimittlexanthem, generalisiertes bullöses fixes Arzneimittlexanthem
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis)
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Hypertonie, Vaskulitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Schmerzen an der Einstichstelle, Verhärtung an der Einstichstelle, Venenirritation, Thrombophlebitis
Selten	Ödeme, Nekrosen an der Einstichstelle
Sehr selten	Abszess an der Einstichstelle
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaktische oder anaphylaktoide systemische Reaktionen einschließlich Hypotonie, Schock und Bronchospasmus
Sehr selten	Angioneurotisches Ödem (einschließlich Gesichtsoedem), Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	passagere Transaminasenerhöhung
Selten	Leberfunktionsstörungen verschiedenen Schweregrades, Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Sehr selten	fulminante Hepatitis, Lebernekrose, akutes Leberversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten	Impotenz
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten	Desorientierung, Depressionen, Schlaflosigkeit, Angstgefühle, Alpträume, Reizbarkeit, psychotische Reaktionen

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 zu Gegenanzeigen sowie Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die Patienten sollten gegebenenfalls beraten werden, bei folgenden Symptomen möglicherweise gefährlicher Nebenwirkungen die Anwendung von Diclofenac zu unterbrechen und umgehend ärztlichen Rat zu suchen:

- Magenbeschwerden, Sodbrennen oder Schmerzen im Bauch
- Erbrechen von Blut, Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Urin
- Hautreaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- erschwerte Atmung, Atemnot oder Kurzatmigkeit, Schwellungen im Kopfbereich
- Gelbfärbung der Haut oder Augen
- starke Abgeschlagenheit mit Appetitlosigkeit

- anhaltende Halsschmerzen, Wunden im Mund, Abgeschlagenheit oder Fieber
- Nasenbluten, Hautblutungen
- Schwellungen im Gesicht, an den Füßen oder den Beinen
- verminderte Harnausscheidung mit starker Abgeschlagenheit
- starke Kopfschmerzen oder Nackensteifigkeit
- Schmerzen in der Brust
- Eintrübung des Bewusstseins

NEBENWIRKUNGEN VON ORPHENADRIN

sind hauptsächlich auf dessen parasympholytischen Effekt zurückzuführen.

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Tachycardie, Palpitationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Müdigkeit, Schwindel
Gelegentlich	Kopfschmerzen, Muskelzittern, Schluck- und Sprachstörungen, Beeinträchtigungen des Denkvermögens, Appetit- und Geschmacksstörungen
Nicht bekannt	Schwäche, Benommenheit, Ruhelosigkeit
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen
Gelegentlich	Schmerzen, Augentrockenheit
Nicht bekannt	passagere Akkomodationsstörungen, erhöhter intraokulärer Druck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Rhinitis, Brustschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Brechreiz
Gelegentlich	Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö
Nicht bekannt	Erbrechen, Appetitlosigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Harnverhalten, Harninkontinenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Exanthem
Nicht bekannt	Abnahme der Schweißdrüsensekretion (Wärmestau!), Hautrötung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Unbehagen, Beinschwäche
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Brennen im Genitalbereich bei der Frau
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Euphorie, Nervosität, Angst, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Depression, emotionale Labilität

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

DICLOFENAC:

Es gibt kein typisches klinisches Bild einer Überdosierung von Diclofenac.

Als Symptome einer Überdosierung können auftreten: Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Durchfälle, Schwindel, Tinnitus und Krämpfe. Bei einer erheblichen Vergiftung sind akutes Nierenversagen und Leberschädigung, sowie Atemdepression und Zyanose möglich.

ORPHENADRIN:

Akute Überdosierung von Orphenadrin zeigt folgendes Bild: heiße, trockene Haut, Schwitzen, Rötung des Gesichts, Trockenheit der Schleimhäute, erhöhte Atemfrequenz, Pupillendilatation, Motilitätsstörungen, Muskelzittern, Ataxie, tonische und klonische Krämpfe, Halluzinationen, Anurie, Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Erschöpfung, Kollaps, Bewusstlosigkeit und Störungen des Elektrolyt- und Säuren-Basenhaushalts.

Therapie

DICLOFENAC:

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch unter Kontrolle der Vitalfunktionen.

Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfe, gastrointestinale Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und ebenfalls symptomatisch.

Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind wegen der hohen Proteinbindung nicht-steroidaler Antirheumatika sowie extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.

ORPHENADRIN:

- Forcierte Diurese, um ein hohes Harnvolumen bzw. einen hohen Blasendurchfluss zu erhalten,
- Peritonealdialyse, Hämodialyse,
- Unterstützende Maßnahmen: Intravenöse Zufuhr von Flüssigkeiten und kreislaufregulierende Maßnahmen je nach Symptomatik.

Gegen die durch Orphenadrin induzierten anticholinergen Wirkungen kann eine Therapie mit Physostigmin versucht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Diclofenac, Kombinationen

ATC-Code: M01AB55

Neodolpasse ist eine Kombination eines analgetisch wirksamen nicht-steroidalen Antirheumatikums (Diclofenac) mit einer Skelettmuskelspasmen lösenden Substanz (Orphenadrin) zur Behandlung von akuten Schmerz- und Entzündungszuständen.

Durch eine solche Kombination gelingt es, den Circulus vitiosus von Schmerz und Muskelkontraktion ("Schmerzspirale") zu durchbrechen. Durch ein Myotonolytikum wird der spastisch verursachte Schmerz bekämpft, durch eine Substanz mit analgetischer und antiphlogistischer Wirkung wird die nicht-spastische, durch entzündliche Prozesse bedingte Schmerzkomponente behandelt.

Diclofenac (o-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]-phenylacetat), ein Derivat der Phenylelessigsäure, ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum mit analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Eigenschaften, das vorwiegend durch Hemmung der Cyclooxygenase und Prostaglandinbiosynthese wirkt. In höheren Dosen vermindert Diclofenac die Bildung von Produkten des Lipoxygenase-Weges (z.B. Leukotriene) und ist ein reversibler Inhibitor der experimentell ausgelösten Thrombozytenaggregation.

Orphenadrin (2-Dimethylaminoäthyl-2-methyl-benzhydri-läther) ist ein zentral angreifendes, hochwirksames Muskelrelaxans, das nur am pathologisch tonusgesteigerten Muskel wirkt, nicht

jedoch den normalen Muskeltonus beeinflusst. Durch Skelettmuskelspasmen bedingte Schmerzen sprechen auf Orphenadrin gut an. Orphenadrin hat auch parasympatholytische, lokalanästhetische und schwach antihistaminerge Effekte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

DICLOFENAC

Resorption

Die höchsten Plasmaspiegel von Diclofenac finden sich unmittelbar am Ende der Infusion. Daher führt eine Infusion von Diclofenac zu einem raschen Wirkungseintritt.

Durch die Infusion von Diclofenac werden außerdem Spitzenplasmaspiegel vermieden.

Nach intravenöser Infusion von 75 mg Diclofenac über 2 Stunden beträgt die mittlere

Plasmaspitzenkonzentration 1,9 µg/ml.

Die Plasmakonzentration steht im linearen Verhältnis zur Dosis. 2 – 4 Stunden danach erreicht die Wirkstoffkonzentration in der Synovialflüssigkeit ein Maximum und bleibt bis zu 12 Stunden höher als im Plasma.

Verteilung und Biotransformation

Die systemische Verfügbarkeit ist nach i.v.-Applikation ungefähr zweimal größer als jene nach oraler oder rektaler Verabfolgung äquivalenter Dosen. Das beruht darauf, dass die Wirksubstanz nach oraler oder rektaler Verabfolgung etwa zur Hälfte während der ersten Leberpassage („First-pass-Effekt“) metabolisiert wird.

In therapeutischen Dosen ist Diclofenac zu 99,7% an Plasmaproteine (hauptsächlich Albumin) gebunden.

Elimination

Die Elimination aus der Synovialflüssigkeit erfolgt langsamer (Eliminationshalbwertszeit

3 – 6 Stunden) als aus dem Plasma (Eliminationshalbwertszeit 1 – 2 Stunden).

Ungefähr 60% der applizierten Dosis werden in Form von teilweise aktiven Metaboliten über die Nieren, weniger als 1% der Dosis als unveränderter Wirkstoff, der Rest der Dosis metabolisiert über Galle und Fäzes ausgeschieden.

Die Pharmakokinetik von Diclofenac ist nicht altersabhängig. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle ist auch bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen keine Kumulation zu befürchten.

ORPHENADRIN

Resorption

Nach intravenöser Applikation wird das Maximum bereits 2 Minuten nach der Verabreichung festgestellt.

Verteilung und Biotransformation

Verteilungsstudien zeigen, dass etwa 90% von Orphenadrincitrat an Plasmaeiweiß gebunden wird.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Orphenadrin beträgt 14 Stunden. Die Substanz wird weitgehend metabolisiert und vorwiegend über die Niere ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

DICLOFENAC

Basierend auf den konventionellen Studien mit Diclofenac zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Betreffend chronische Toxizität liegen Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies vor. Nur im toxischen Dosisbereich traten Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt und Veränderungen im Blutbild auf.

Diclofenac hatte keinen Einfluss auf die Fertilität der Elterntiere (Ratten) oder die prä-, peri- und postnatale Entwicklung der Jungtiere. An Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. In verschiedenen Untersuchungen wurden weder in vitro noch in vivo mutagene Wirkungen gefunden, und Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben kein karzinogenes Potential.

In Konzentrationen, die den beim Menschen im Plasma oder in Synovialflüssigkeit erreichten Werten entsprechen, verursacht Diclofenac-Natrium in vitro (Kaninchenzellen) keine Unterdrückung der Biosynthese von Proteoglykanen im Knorpel.

ORPHENADRIN

Die mit Orphenadrinhydrochlorid durchgeführten Studien zur Untersuchung der Toxizität bei chronischer Gabe entsprechen nicht heutigen Standards. Bei wiederholter Gabe von Orphenadrinhydrochlorid an Hunde (oral bis zu 60 mg/kg Körpergewicht über 8 Wochen und anschließend bis zu 150 mg/kg Körpergewicht über 5 Wochen, jeweils 5 Tage/Woche) wurden keine Effekte auf die Körpergewichtsentwicklung, das Blutbild und die Nierenfunktion beobachtet. Bei oraler Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht an Hunde über 5 Monate wurde eine Leukozytose aber keine histopathologischen Veränderungen untersuchter Organe festgestellt.

In-vitro- Untersuchungen zum mutagenen Potential von Orphenadrin lieferten keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potential. Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential sind nicht bekannt.

Zu Orphenadrin liegen zahlreiche unzureichend durchgeführte und ungenügend dokumentierte reproduktionstoxikologische Studien an Maus, Ratte und Kaninchen vor. Die Ergebnisse bezüglich des reproduktionstoxikologischen Potentials von Orphenadrin sind widersprüchlich, jedoch ist ein embryotoxisches Potential nicht auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Acetylcystein,
Äpfelsäure,
Natrium-EDTA,
Natriumhydroxid,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Ein Mischen mit anderen Arzneimitteln darf nur erfolgen, wenn die Kompatibilität geprüft wurde.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit der Handelspackung:
1 Jahr.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses:
Neodolpasse muss nach dem Öffnen des Behältnisses sofort verwendet werden.
Restmengen sind zu verwerfen.

Haltbarkeit nach Mischen mit anderen Komponenten:
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen bis zur Anwendung.
Mischungen, für welche die Kompatibilität sichergestellt ist (siehe Abschnitt 6.6) und die unter kontrollierten und validierten Bedingungen aseptisch hergestellt wurden, sind nach dem Mischen 24 Stunden bei Raumtemperatur haltbar und sollten innerhalb dieser Zeit infundiert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung (Flasche im Umkarton) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml Glasflasche (Ph. Eur. Typ II Glas) mit Halogen-Butyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe.

Packungsgrößen: 1 x 250 ml, 5 x 250 ml, 10 x 250 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Anbruch der Flasche ist die Lösung sofort zu verwenden.

Nicht verwendete Lösungen sowie nach der Infusion verbleibende Restmengen sind zu verwerfen.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Es dürfen nur klare und farblose Lösungen aus unversehrten Behältnissen verwendet werden.

Wird Neodolpasse mit anderen Arzneimitteln gemischt, so ist auf Aseptik, gute Durchmischung und vor allem auf Kompatibilität zu achten.

Mischungen von Neodolpasse mit z.B. Dexamethason, Prednisolon, Omeprazol, Lidocain, Ranitidin, Metoclopramid oder Esomeprazol wurden auf Kompatibilität überprüft.

Die Kompatibilität gilt nur für definierte Mischungsverhältnisse. Angaben zu den Mischungsverhältnissen sind auf Anfrage beim Inhaber der Zulassung erhältlich.

Die Kompatibilität ist zumindest visuell zu überprüfen (nicht sichtbare chemische bzw. therapeutische Inkompatibilitäten sind dennoch möglich).

Die Infusion der Mischlösung sollte innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20916

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. April 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.