

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Adolax 10 mg/5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Adolax 20 mg/10 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Adolax 40 mg/20 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 mg/5 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 10 mg oksikodonklorida što odgovara 9 mg oksikodona i 5 mg naloksonklorida kao 5,45 mg naloksonklorid dihidrata što odgovara 4,5 mg naloksona.

20 mg/10 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 20 mg oksikodonklorida što odgovara 18 mg oksikodona i 10 mg naloksonklorida kao 10,9 mg naloksonklorid dihidrata što odgovara 9 mg naloksona.

40 mg/20 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 40 mg oksikodonklorida što odgovara 36 mg oksikodona i 20 mg naloksonklorida kao 21,8 mg naloksonklorid dihidrata što odgovara 18 mg naloksona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat

Jedna 10 mg/5 mg tableta s produljenim oslobađanje sadrži 66,45 mg laktoze (u obliku hidrata).
Jedna 20 mg/10 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 51,78 mg laktoze (u obliku hidrata).
Jedna 40 mg/20 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 103,55 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem (tableta)

10 mg/5 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Bijele, ovalne, blago bikonveksne, filmom obložene tablete s produljenim oslobađanjem s utisnutom oznakom "10" na jednoj strani tablete (dimenzije: 9,5 mm x 4,5 mm).

20 mg/10 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Svjetlo ružičaste, ovalne, blago bikonveksne, filmom obložene tablete s produljenim oslobađanjem s utisnutom oznakom "20" na jednoj strani tablete (dimenzije: 9,5 mm x 4,5 mm).

40 mg/20 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Smeđkasto žute, oblika kapsule, blago bikonveksne, filmom obložene tablete s produljenim oslobađanjem s utisnutom oznakom "40" na jednoj strani tablete (dimenzije: 14,0 mm x 6,0 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za liječenje teške boli koja se odgovarajuće može suzbiti samo opioidnim analgeticima.

H A L M E D
17 - 07 - 2024
ODOBRENO

Dodan je antagonist opioida nalokson koji olakšava neke nuspojave oksikodona. Adolax je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Analgezija

Analgetska djelotvornost lijeka Adolax odgovara učinku oksikodonklorida u obliku tableta s produljenim oslobađanjem.

Doziranje je potrebno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Ako nije drugačije određeno, ove tablete je potrebno primijeniti na sljedeći način:

Odrasli

Uobičajena početna doza za bolesnike koji nisu prije uzimali opioidne analgetike jest 10 mg/5 mg oksikodonklorida/naloksonklorida svakih 12 sati.

Dostupne su niže jačine kako bi se olakšala titracija doze na početku liječenja opioidima i za prilagodbu doze u pojedinog bolesnika.

Bolesnici koji su već uzimali opioide, liječenje mogu započeti većom dozom, ovisno o njihovu prethodnu iskustvu s primjenom opioida.

Najveća dnevna doza ovih tableta jest 160 mg oksikodonklorida i 80 mg naloksonklorida. Najveća dnevna doza namijenjena je isključivo bolesnicima koji su prethodno bili održavani na stabilnoj dnevnoj dozi i kojima je bilo potrebno povećati dozu. Ako se razmatra povećanje doze, potrebna je posebna pažnja u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega i s blagim jetrenim oštećenjem. Za bolesnike koji trebaju veće doze, može se razmotriti primjena dodatne doze oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem u istim vremenskim razmacima. Pritom treba paziti da se ne prekorači najveća dnevna doza od 400 mg oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem. U slučaju primjene dodatne doze oksikodonklorida može biti umanjeno povoljno djelovanje naloksonklorida na funkciju crijeva.

Potpuni prekid primjene ovih tableta nakon kojeg slijedi primjena drugog opioida može uzrokovati pogoršanje funkcije crijeva.

Neki bolesnici koji uzimaju tablete s produljenim oslobađanjem u skladu s uobičajenim načinom doziranja, za suzbijanje probijajuće boli dodatno trebaju analgetike s trenutačnim oslobađanjem kao „spasonosni“ lijek. Adolax je farmaceutski oblik tablete s produljenim oslobađanjem te stoga nije namijenjen za liječenje probijajuće boli. Za liječenje probijajuće boli jednokratna doza „spasonosnog lijeka“ odgovara približno 1/6 dnevne doze oksikodonklorida. Ako bolesnik treba više od dvije „spasonosne“ doze na dan, to je obično indikacija za povećanje doziranja. Ovu prilagodbu doziranja je potrebno provoditi svakih 1–2 dana. Cilj je titracije postići za svakog bolesnika ponaosob odgovarajuće doziranje dva puta na dan kojim će se održavati zadovoljavajuća analgezija uz primjenu spasonosnog lijeka što je manje moguće, dokle god je potrebno liječenje boli.

Adolax se primjenjuje u utvrđenoj terapijskoj dozi, prema unaprijed zadanom rasporedu, dva puta na dan. Takvo simetrično doziranje (jednaka doza ujutro i navečer) u zadanim vremenskim razmacima (svakih 12 sati) odgovara većini bolesnika. Međutim, nekim bolesnicima, ovisno o individualnom tipu boli, može biti korisnije asimetrično doziranje prilagođeno njihovu obrascu boli. Općenito treba odabrati najmanju dozu kojom se postiže učinkovita analgezija.

Pri liječenju boli koja nije posljedica maligne bolesti uobičajene dnevne doze do 40 mg/20 mg oksikodonklorida/naloksonklorida su obično dovoljne, ali ponekad su potrebne i veće doze.

Za doze koje se ne mogu postići primjenom ove jačine dostupne su i druge jačine ovoga lijeka.

Stariji bolesnici

Kao i kod mlađih odraslih osoba, doziranje je potrebno prilagoditi jačini boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Kliničko ispitivanje je pokazalo da su u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre povećane koncentracije oksikodona i naloksona u plazmi. Povišenje koncentracije naloksona bilo je veće nego oksikodona (vidjeti dio 5.2). Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre još nije utvrđen. Potreban je oprez kad se ove tablete primjenjuju u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4). Primjena lijeka Adolax u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Kliničko ispitivanje je pokazalo da su u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega povećane koncentracije oksikodona i naloksona u plazmi (vidjeti dio 5.2). Povećanje koncentracija naloksona bilo je veće nego oksikodona. Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega još nije utvrđen. Potreban je oprez kad se ove tablete primjenjuju u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Adolax u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Peroralna primjena.

Utvrđena terapijska doza tableta s produljenim oslobađanjem primjenjuje se dva puta na dan prema unaprijed utvrđenom vremenskom rasporedu.

Tablete s produljenim oslobađanjem treba uzeti s dovoljno tekućine, neovisno o obroku. Ove tablete se moraju progutati cijele, ne smije ih se lomiti, žvakati niti drobiti (vidjeti dio 4.4).

Ciljevi liječenja i prestanak primjene

Prije početka liječenja lijekom Adolax, potrebno je u suradnji s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan prestanka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt liječnika s bolesnikom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prestanak liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada bolesniku više nije potrebna terapija oksikodonom, preporučuje se postupno smanjivati dozu radi sprječavanja simptoma ustezanja. Ako kontrola bola nije odgovarajuća, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovim tabletama ne smije biti duže nego što je to nužno potrebno.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška respiratorna depresija s hipoksijom i/ili hiperkapnijom.
- Teška kronična opstruktivna bolest pluća.
- Plućno srce.
- Teška bronhalna astma.
- Paralitički ileus koji nije posljedica liječenja opioidima.
- Umjereno do teško oštećenje funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez pri primjeni ovih tableta u bolesnika sa:

- teškim oštećenjem respiratorne funkcije
- apnejom u spavanju
- istodobnom primjenom depresora SŽS-a (vidjeti dolje i dio 4.5)
- inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI, vidjeti dolje i dio 4.5)
- tolerancijom, fizičkom ovisnošću i ustezanjem (vidjeti dolje)
- psihološkom ovisnošću [adikcija], profilom zlorporabe i poviješću zlorporabe supstanci i/ili alkohola (vidjeti dolje)
- starijih ili nemoćnih osoba
- ozljedom glave, intrakranijalnom lezijom ili povećanim intrakranijalnim tlakom, smanjenom razinom svijesti nepoznatog porijekla
- epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije
- hipotenzijom
- hipertenzijom
- pankreatitisom
- blagim oštećenjem funkcije jetre
- oštećenom bubrežnom funkcijom
- paralitičkim ileusom uzrokovanim opioidima
- miksedemom
- hipotireodizmom
- Addisonovom bolešću (adrenalna kortikalna insuficijencija)
- hipertrofijom prostate
- toksičnom psihozom
- alkoholizmom
- deliriumom tremens
- kolelitijazom
- postojećim kardiovaskularnim bolestima

Respiratorna depresija

Primarni rizik kod prekomjerne primjene opioida je respiratorna depresija.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Rizik kod istodobne primjene sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena opioida, uključujući oksikodonklorid, i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika istodobnu primjenu s navedenim sedativima treba ograničiti na bolesnike u kojih se ne može primijeniti nijedna druga terapija. Ako se donese odluka da se Adolax propiše istodobno sa sedativima, potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu i provoditi liječenje što je kraće moguće. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i

sedacije. Zbog toga se snažno preporučuje upozoriti bolesnike i njihove njegovatelje da pripaze na te simptome (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori monoaminooksidaze

Adolax se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju inhibitore MAO ili koji su primili inhibitore MAO u prethodna dva tjedna.

Oprez je nužan kod primjene ovih tableta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega naročito je potreban strog liječnički nadzor.

Pojava proljeva može biti posljedica djelovanja naloksona.

Poremećaj uzimanja opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljana primjena opioida kao što je oksikodon može dovesti do razvoja tolerancije i fizičke i/ili psihičke ovisnosti. Ponavljana primjena lijeka Adolax može dovesti do poremećaja uzimanja opioida (engl. *Opioid Use Disorder*, OUD). Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka Adolax može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja poremećaja uzimanja opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih pušača duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Adolax i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prestanka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika treba upoznati s rizicima i znakovima poremećaja uzimanja opioida. Ako se ti znakovi pojave, bolesnicima treba savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Ukidanje lijeka iz terapije i sindrom ustezanja

Ponovljena primjena lijeka Adolax može izazvati razvoj fizičke ovisnosti, te se mogu javiti simptomi ustezanja nakon naglog prekida liječenja. Ako liječenje više nije potrebno, preporučuje se postupno smanjivanje dnevne doze kako bi se spriječila pojava simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2).

Adolax nije prikladan za liječenje simptoma ustezanja.

Da bi se kod tableta sačuvalo svojstvo produljenog oslobađanja, tablete s produljenim oslobađanjem se moraju gutati cijele, ne smije ih se lomiti, žvakati niti drobiti. Lomljenje, žvakanje ili drobljenje tableta s produljenim oslobađanjem prije gutanja uzrokuje ubrzano oslobađanje djelatnih tvari i apsorpciju potencijalno smrtonosne doze oksikodona (vidjeti dio 4.9).

Bolesnici u kojih je nastupila somnolencija i/ili epizoda iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima. Nadalje, može se razmotriti smanjenje doze ili završetak terapije. Zbog mogućih aditivnih učinaka, bolesnicima koji u kombinaciji s lijekom Adolax uzimaju i druge lijekove sa sedativnim učinkom treba savjetovati da budu oprezni (vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Istodobna primjena alkohola i lijeka Adolax može povećati rizik od nuspojava lijeka Adolax: istodobna primjena mora se izbjegavati.

Nisu provedena ispitivanja o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka Adolax u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se ne preporučuje njegova primjena u djece i adolescenata mlađih od

18 godina.

Nema kliničkog iskustva s bolesnicima oboljelima od zloćudnih novotvorina povezanih s karcinomatozom peritoneja ili subokluzivnim sindromom u uznapređovalom stadiju raka probavnog sustava i zdjelice. Stoga se ne preporučuje primjena ovih tableta u toj populaciji bolesnika.

Primjena ovih tableta se ne preporučuje prije operacije ni u prvih 12–24 sata nakon operacije. Ovisno o tipu i opsegu operativnog zahvata, izabranoj metodi anestezije, drugim primijenjenim lijekovima i individualnom stanju bolesnika, točno vrijeme početka primjene ovih tableta nakon operacije ovisi o pažljivoj procjeni odnosa rizika i koristi za svakog bolesnika posebno.

Osobe koje su ovisne o psihoaktivnim tvarima (drogama) treba odlučno odvratiti od svakog pokušaja zlouporabe ovih tableta. Ako osoba koja je ovisna o agonistima opioida, kao što su heroin, morfin ili metadon, zlorabi ove tablete parenteralnim, intranazalnim ili oralnim putem, očekuje se pojava izraženih simptoma ustezanja zbog antagonističkog djelovanja naloksona na opioidne receptore ili pojačavanje već postojećih simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.9).

Ove se tablete sastoje od dvostrukog polimernog matriksa koji je namijenjen samo za primjenu kroz usta. Zlouporaba sastojaka tableta s produljenim oslobađanjem (posebno talka) na način da se primjenjuju parenteralnim injekcijama može uzrokovati lokalnu nekrozu tkiva i plućne granulome ili može izazvati druge ozbiljne, potencijalno smrtonosne nuspojave.

Prazan matriks tablete s produljenim oslobađanjem može se vidjeti u stolici.

Opioidi, kao što je oksikodon, mogu utjecati na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda ili os hipotalamus-hipofiza-gonade. Neke vidljive promjene uključuju porast serumskih razina prolaktina te pad plazmatskih razina kortizola i testosterona. Te hormonske promjene mogu dovesti do pojave kliničkih simptoma.

U bolesnika koji se dugo liječe opioidima, prelazak na Adolax u početku može izazvati simptome ustezanja ili proljev.

Može se javiti hiperalgezija koja neće odgovoriti na daljnje povećanje doze oksikodona, osobito kod visokih doza. Možda će trebati smanjiti dozu oksikodona ili prijeći na drugi opioid.

Poremećaji žučnog trakta

Oksikodon može uzrokovati povećanje intrabilijarnog tlaka i spazam kao rezultat njegovih učinaka na Oddijev sfinkter; stoga, bolesnike s bolestima žučnog trakta treba pratiti zbog pogoršanja simptoma tijekom primjene oksikodona.

Primjena lijeka Adolax može uzrokovati pozitivan rezultat doping testa. Primjena lijeka Adolax za poboljšanje psihofizičke izdržljivosti (kao doping) može teško narušiti zdravlje.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji imaju depresijski učinak na SŽS uključuju, ali nisu ograničeni na: druge opioide, gabapentinoide poput pregabalina, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine), antidepresive, antipsihotike, antihistaminike i antiemetike.

Adolax se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju inhibitore MAO ili su primali inhibitore MAO tijekom prethodna dva tjedna.

Istodobna primjena oksikodona sa serotoninskim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), može prouzročiti serotoninsku toksičnost. Simptomi serotoninske toksičnosti mogu uključivati promjene u mentalnom statusu (npr. agitacija, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, labilni krvni tlak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. pojačani refleksi, nedostatak koordinacije, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Oksikodon se treba pažljivo upotrebljavati, a doza se možda treba smanjiti u bolesnika koji uzimaju ove lijekove.

Alkohol može pojačati farmakodinamičke učinke lijeka Adolax; mora se izbjegavati istodobna primjena.

Pri istodobnoj primjeni oksikodona i kumarinskih antikoagulanasa, u pojedinaca su zapažene klinički značajne promjene vrijednosti INR-a (engl. *International Normalized Ratio*).

Oksikodon se primarno metabolizira putem CYP3A4 i djelomično putem CYP2D6 (vidjeti dio 5.2). Aktivnosti tih metaboličkih putova mogu inhibirati ili inducirati različiti istodobno primijenjeni lijekovi ili prehrambeni elementi. Doze lijeka Adolax će shodno tome možda trebati prilagoditi.

Inhibitori CYP3A4, kao što su makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotici (npr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitori proteaze (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidin i sok od grejpa, mogu izazvati smanjenje klirensa oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Možda će biti potrebno smanjiti dozu i nakon toga ponovno titrirati dozu ovih tableta.

Induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava, mogu inducirati metabolizam oksikodona i povećati klirens lijeka, što dovodi do smanjenja koncentracije oksikodona u plazmi. Potreban je oprez te će za postizanje odgovarajuće razine kontrole simptoma možda biti potrebna daljnja titracija.

Teoretski, lijekovi koji inhibiraju aktivnost CYP2D6, kao što su paroksetin, fluoksetin i kinidin, mogu smanjiti klirens oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Istodobna primjena s inhibitorima CYP2D6 ima zanemariv učinak na eliminaciju oksikodona i ne utječe na farmakodinamičke učinke oksikodona.

In vitro ispitivanja metabolizma pokazala su da se ne očekuje pojava klinički značajnih interakcija između oksikodona i naloksona.

Vjerojatnost pojave klinički značajnih interakcija između paracetamola, acetilsalicilatne kiseline ili naltreksona i kombinacije oksikodona s naloksonom u terapijskim koncentracijama je minimalna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Adolax u trudnica i tijekom poroda. Ograničeni podatci o primjeni oksikodona tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na mogućnost povećanog rizika od kongenitalnih malformacija. Za nalokson nema dovoljno kliničkih podataka o izloženim trudnoćama. Međutim, sustavna izloženost žena naloksonu nakon primjene ovih tableta relativno je mala (vidjeti dio 5.2). I oksikodon i nalokson prolaze u posteljicu. Nisu provedena istraživanja na životinjama s kombinacijom oksikodona i naloksona (vidjeti dio 5.3). Istraživanja na životinjama u kojima su primjenjivani posebno oksikodon ili nalokson nisu pokazala teratogene ni embriotoksične učinke.

Dugotrajna primjena oksikodona tijekom trudnoće može izazvati pojavu simptoma ustezanja u novorođenčeta. Ako se oksikodon primjenjuje tijekom porođaja, može uzrokovati respiratornu depresiju u novorođenčeta. Ove tablete se smiju primjenjivati tijekom trudnoće samo ako korist jasno premašuje potencijalne rizike za još nerođeno dijete ili novorođenče.

Dojenje

Oksikodon se izlučuje u majčino mlijeko. Mjerenja su pokazala da je omjer koncentracija u majčinom mlijeku i plazmi 3:4:1. Stoga postoji mogućnost da će oksikodon djelovati na dijete koje doji. Nije poznato izlučuje li se nalokson i u majčino mlijeko. Međutim, nakon uzimanja ovih tableta sistemske razine naloksona vrlo su niske (vidjeti dio 5.2).

Rizik za dijete koje doji se ne može isključiti, posebno ako majka koja doji višekratno uzima ove tablete.

Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja lijekom Adolax.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku oksikodona i naloksona na plodnost u ljudi. Nije bilo učinka na parenje ili plodnost u štakora liječenih oksikodonom/naloksonom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Adolax umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To je posebno izraženo na početku liječenja, nakon povećanja doze ili promjene lijeka i ako se ove tablete primjenjuju istodobno s drugim lijekovima koji djeluju inhibicijski na SŽS. Bolesnicima koji su postigli stabilnu terapijsku dozu ne treba nužno zabraniti upravljanje vozilima ili rad sa strojevima. Stoga se bolesnici trebaju savjetovati sa svojim liječnikom o tome je li im dopušteno upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Bolesnike liječene lijekom Adolax u kojih nastupe somnolencija i/ili epizode iznenadnog usnivanja mora se upozoriti da ne smiju upravljati vozilima niti sudjelovati u aktivnostima u kojima bi smanjena budnost mogla njih ili druge osobe dovesti u opasnost od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. rad sa strojevima) sve dok se takve rekurentne epizode i somnolencija ne povuku (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.8 Nuspojave

Sljedeće učestalosti predstavljaju osnovu za procjenu nuspojava:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave kod liječenja boli

<u>Klasifikacija organskih sustava MedDRA</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Nepoznato</u>

<u>Klasifikacija organskih sustava MedDRA</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Nepoznato</u>
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>		preosjetljivost		
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	smanjenje apetita do potpunog gubitka apetita			
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>	nesanica	poremećaj razmišljanja anksioznost konfuzno stanje depresija smanjen libido nervoza nemir	ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.4)	euforično raspoloženje halucinacije noćne more agresija
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	omaglica glavobolja somnia	konvulzije ¹ poremećaj pažnje disgeuzija poremećaj govora sinkopa tremor letargija		parestezija sedacija
<u>Poremećaji oka</u>		oštećenje vida		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>	vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>		angina pectoris ² palpitacije	tahikardija	
<u>Krvožilni poremećaji</u>	navala vrućine	snižen krvni tlak povišen krvni tlak		
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</u>		dispneja rinoreja kašalj	zijevanje	respiratorna depresija, sindrom centralne apneje u spavanju
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	bol u abdomenu konstipacija proljevanje suha usta dispepsija povraćanje mučnina flatulencija	distenzija abdomena	promjene na zubima	podrigivanje
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>		povišeni jetreni enzimi žučne kolike		
<u>Poremećaji kože i potkožnog sustava</u>	pruritus kožne reakcije hiperhidroza			

<u>Klasifikacija organskih sustava MedDRA</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Nepoznato</u>
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>		mišićni spazmi trzanje mišića mialgija		
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>		neodgodiva potreba za mokrenjem		retencija mokraće
<u>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</u>				erektilna disfunkcija
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	astenija umor	bol u prsištu, zimica, sindrom ustežanja malaksalost bol periferni edem žeđ		
<u>Pretrage</u>		smanjenje težine	povećanje težine	
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>		ozljeda zbog nezgode		

¹ posebno u bolesnika s epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije

² posebno u bolesnika koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija

Za djelatnu tvar oksikodonklorid poznate su sljedeće dodatne nuspojave:

Zbog svojih farmakoloških svojstava oksikodonklorid može uzrokovati respiratornu depresiju, miozu, bronhalni spazam i spazme glatkih mišića te suprimirati refleks kašlja.

<u>Klasifikacija organskih sustava MedDRA</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Nepoznato</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>			herpes simpleks	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				anafilaktička reakcija
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		dehidracija	povećan apetit	
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>	promjene raspoloženja i osobnosti smanjena aktivnost psihomotorička hiperaktivnost	agitacija poremećaji percepcije (npr. derealizacija)		

<u>Klasifikacija organskih sustava MedDRA</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Nepoznato</u>
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>		poremećaj koncentracije migrena hipertonija nevoljne mišićne kontrakcije hipoestezija poremećaj koordinacije		hiperalgezija
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		oštećenje sluha		
<u>Krvožilni poremećaji</u>		vazodilatacija		
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		disfonija		
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	štucanje	disfagija, ileus ulceracije u ustima stomatitis	melena krvarenje iz desni	zubni karijes
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>				kolestaza, disfunkcija Oddijevog sfinktera
<u>Poremećaji kože i potkožnog sustava</u>		suha koža	urtikarija	
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	dizurija			
<u>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</u>		hipogonadizam		amenoreja
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		edem tolerancija na lijek		sindrom ustezanja u novorođenčeta

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena lijeka Adolax može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o čimbenicima rizika u svakog pojedinog bolesnika, dozi koja se primjenjuje i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave; navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi trovanja

Ovisno o anamnezi bolesnika, predoziranje lijekom Adolax može se očitovati simptomima koji su rezultat bilo djelovanja oksikodona (agonist opioidnih receptora) bilo naloksone (antagonist opioidnih receptora). Simptomi predoziranja oksikodonom uključuju miozu, depresiju disanja, somnolenciju koja napreduje prema stuporu, hipotoniju, bradikardiju te hipotenziju. Koma, nekardiogeni plućni edem i zatajenje cirkulacije mogu se javiti u težim slučajevima i dovesti do smrtnog ishoda.

Pri predoziranju oksikodonom opažena je toksična leukoencefalopatija.

Pojava simptoma predoziranja koji su posljedica samo naloksone malo je vjerojatna.

Liječenje trovanja

Simptome ustezanja koji su nastali zbog predoziranja naloksonom treba liječiti simptomatski pod strogim liječničkim nadzorom.

Klinički simptomi koji upućuju na predoziranje oksikodonom mogu se liječiti primjenom antagonista opioida (npr. intravenska primjena 0,4-2 mg naloksonklorida). Primjena se, ovisno o kliničkoj potrebi, može ponavljati u intervalima od 2 do 3 minute. Može se primijeniti i infuzija 2 mg naloksonklorida u 500 ml 0,9% otopine natrijeva klorida ili 5% dekstroze (0,004 mg/ml naloksone). Brzina infuzije se mora prilagoditi prethodno primijenjenim bolusnim dozama i kliničkom odgovoru bolesnika na liječenje.

Može se razmotriti i ispiranje želuca.

Za liječenje cirkulacijskog šoka koji prati predoziranje po potrebi se provode potporne mjere (umjetno disanje, kisik, vazopresori i nadoknada tekućine infuzijom). Kod kardijalnog aresta ili aritmija ponekad je potrebna masaža srca ili defibrilacija. Po potrebi se provodi umjetno disanje. Mora se održavati metabolizam tekućine i elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici; opioidi; prirodni alkaloidi opija
ATK oznaka: N02AA55.

Mehanizam djelovanja

Oksikodon i nalokson imaju afinitet za kapa, mi i delta opioidne receptore u mozgu, kralježničnoj moždini i perifernim organima (npr. crijevu). Oksikodon djeluje kao agonist tih opioidnih receptora i veže se za endogene opioidne receptore u SŽS-u. Za razliku od oksikodona, nalokson je čisti antagonist koji djeluje na sve tipove opioidnih receptora.

Farmakodinamički učinci

Zbog izraženog metabolizma prvog prolaza kroz jetru, bioraspoloživost naloksone nakon peroralne primjene iznosi <3%. Stoga je mala vjerojatnost pojave klinički značajnih sustavnih učinaka naloksone. Nalokson smanjuje poremećaje crijevne funkcije koji su inače karakteristični za liječenje opioidima tako što lokalno kompetitivno antagonistički utječe na djelovanje oksikodona na opioidne receptore u crijevu.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Za učinke opioida na endokrini sustav, vidjeti dio 4.4.

Neklinička ispitivanja pokazuju različite učinke prirodnih opioda na dijelove imunskog sustava. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Nije poznato ima li oksikodon, kao polusintetski opioid, slične učinke na imunski sustav kao i prirodni opiodi.

Analgezija

U dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u trajanju od 12 tjedana bila su uključena 322 bolesnika s konstipacijom uzrokovanom liječenjem opiodima. Bolesnici koji su liječeni kombinacijom oksikodonklorida i naloksonklorida imali su u prosjeku jedno dodatno potpuno spontano pražnjenje crijeva (bez primjene laksativa) u zadnjem tjednu liječenja u usporedbi s bolesnicima koji su nastavili uzimati samo oksikodonklorid u obliku tableta s produljenim oslobađanjem ($p < 0,0001$). Primjena laksativa u prva četiri tjedna liječenja bila je značajno manja u skupini bolesnika koji su uzimali kombinaciju oksikodon-nalokson u odnosu na skupinu koja je uzimala samo oksikodon (31% naspram 55%, $p < 0,0001$). Slične rezultate pokazalo je i ispitivanje s 265 bolesnika bez maligne bolesti. U tom su ispitivanju uspoređivane dnevne doze kombinacije oksikodonklorida i naloksonklorida od 60 mg/30 mg do 80 mg/40 mg s monoterapijom oksikodonkloridom u istom rasponu doza.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Oksikodonklorid

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost oksikodona nakon peroralne primjene je visoka i iznosi do 87%.

Distribucija

Nakon apsorpcije oksikodon se raspodjeljuje po cijelom tijelu. Oko 45% veže se za proteine plazme. Oksikodon prolazi kroz posteljicu i može se pronaći u majčinom mlijeku.

Biotransformacija

Oksikodon se metabolizira u crijevu i jetri u noroksikodon i oksimorfon te različite konjugate glukuronida. Noroksikodon, oksimorfon i noroksimorfon nastaju preko sustava citokroma P450. Kinidin smanjuje stvaranje oksimorfona u ljudi bez značajnijeg utjecaja na farmakodinamiku oksikodona. Utjecaj metabolita na ukupan farmakodinamički učinak oksikodona je zanemariv.

Eliminacija

Oksikodon i njegovi metaboliti izlučuju se urinom i fecesom.

Naloksonklorid

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene nalokson ima vrlo nisku sustavnu bioraspoloživost, koja iznosi <3%.

Distribucija

Nalokson prolazi kroz posteljicu. Nije poznato izlučuje li se nalokson u majčino mlijeko.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvijek u plazmi nakon parenteralne primjene iznosi približno jedan sat. Trajanje djelovanja ovisi o dozi i putu primjene. Intramuskularna injekcija ima dugotrajniji učinak u odnosu na intravenske doze.

Nalokson se metabolizira u jetri i izlučuje urinom. Glavni metaboliti su glukuronidni oblik naloksona, 6β-naloksol i njegov glukuronidni oblik.

Kombinacija oksikodonklorida/naloksonklorida (Adolax)

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Farmakokinetička svojstva oksikodona u lijeku Adolax jednako su vrijedna onima u tabletama oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem koje se primjenjuju istodobno s tabletama naloksonklorida s produljenim oslobađanjem.

Sve jačine lijeka Adolax međusobno su zamjenjive.

Nakon peroralne primjene najveće doze lijeka Adolax u zdravih ispitanika, koncentracije naloksona u plazmi su tako niske da nije moguće provesti farmakokinetičku analizu. Kako bi se provele farmakokinetičke analize, korišten je zamjenski biljeg, nalokson-3-glukuronid, jer je njegova koncentracija u plazmi dovoljno visoka da se može izmjeriti.

Nakon punomasnog doručka, bioraspoloživost i vršne koncentracije oksikodona u plazmi (C_{max}) povišene su za prosječno 16% odnosno 30% u usporedbi s onima izmjerenima kod primjene natašte. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima, stoga se Adolax tablete s produljenim oslobađanjem mogu uzimati neovisno o obroku (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanja metabolizma lijeka provedena u *in vitro* uvjetima pokazala su da je pojava klinički značajnih interakcija koje bi uključivale Adolax malo vjerojatna.

Stariji bolesnici

Oksikodon

U starijih osoba je AUC_{τ} oksikodona u prosjeku povećan na 118% (90% C.I.: 103, 135) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca. C_{max} oksikodona u prosjeku je povećan na 114% (90% C.I.: 102, 127). C_{min} oksikodona u prosjeku je povećan na 128% (90% C.I.: 107, 152).

Nalokson

U starijih je AUC_{τ} naloksona u prosjeku povećan na 182% (90% C.I.: 123, 270) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca. C_{max} naloksona u prosjeku je povećan na 173% (90% C.I.: 107, 280). C_{min} naloksona u prosjeku je povećan na 317% (90% C.I.: 142, 708).

Nalokson-3-glukuronid

U starijih je AUC_{τ} nalokson-3-glukuronida u prosjeku povećan na 128% (90% C.I.: 113, 147) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca. C_{max} nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 127% (90% C.I.: 112, 144). C_{min} nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 125% (90% C.I.: 105, 148).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Oksikodon

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre AUC_{INF} za oksikodon u prosjeku je povećan na 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411), odnosno 310% (90% C.I.: 241, 398). C_{max} oksikodona u prosjeku je povećan na 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) odnosno 191% (90% C.I.: 158, 231) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave

dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre $t_{1/2Z}$ oksikodona u prosjeku je povećan za 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) odnosno 183% (90% C.I.: 145, 221).

Nalokson

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre AUC_t naloksona je u prosjeku povećan na 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) odnosno 10666% (90% C.I.: 3944, 28847). C_{max} naloksona u prosjeku se povećao na 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896), odnosno 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka za $t_{1/2Z}$ te odgovarajući AUC_{INF} naloksona, oni nisu izračunati. Stoga se usporedbe biorasploživosti za nalokson temelje na vrijednostima AUC_t.

Nalokson-3-glukuronid

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre AUC_{INF} za nalokson-3-glukuronid u prosjeku je povećan na 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227), odnosno 125% (90% CI: 71, 222). C_{max} nalokson-3-glukuronida u prosjeku se povećao na 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166), odnosno smanjio na 98% (90% C.I.: 70, 137) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre $t_{1/2Z}$ nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 117% (90% C.I.: 72, 161), smanjen na 77% (90% C.I.: 32, 121), odnosno smanjen na 94% (90% C.I.: 49, 139).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Oksikodon

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega AUC_{INF} oksikodona u prosjeku je povećan na 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196), odnosno 224% (90% C.I.: 190, 266). C_{max} oksikodona u prosjeku je povećana na 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159), odnosno 167% (90% C.I.: 142, 196) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega $t_{1/2Z}$ oksikodona u prosjeku je povećan na 149%, 123%, odnosno 142%.

Nalokson

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega AUC_t naloksona u prosjeku je povećan na 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243), odnosno 7612% (90% C.I.: 984, 58871). C_{max} naloksona u prosjeku se povećao na 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981), odnosno 1675% (90% C.I.: 240, 11676) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka za $t_{1/2Z}$ te odgovarajući AUC_{INF} naloksona, oni nisu izračunati. Stoga se usporedbe biorasploživosti temelje na vrijednostima AUC_t. Na odnose je možda utjecalo to što nije bilo moguće u potpunosti prikazati koncentracije naloksona u plazmi zdravih dobrovoljaca.

Nalokson-3-glukuronid

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega AUC_{INF} nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550), odnosno 525% (90% C.I.: 354, 781). C_{max} nalokson-3-glukuronida u prosjeku se povećao na 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271), odnosno 239% (90% C.I.: 179, 320) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu

na zdrave dobrovoljce. Za $t_{1/2Z}$ nalokson-3-glukuronida nisu nađene značajne razlike između ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega i zdravih dobrovoljaca.

Zlouporaba

U svrhu očuvanja svojstava tableta s produljenim oslobađanjem lijeka, Adolax se ne smije lomiti, drobiti ni žvakati jer to može uzrokovati ubrzano oslobađanje djelatnih tvari. Dodatno, nalokson se sporije izlučuje iz organizma ako se primjeni intranazalno. Zbog ta dva svojstva, zluporaba lijeka Adolax neće imati učinak koji se želi postići. U štakora ovisnih o oksikodonu intravenska primjena kombinacije oksikodonklorida i naloksonklorida u omjeru 2:1 uzrokovala je pojavu simptoma ustezanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti kombinacije oksikodona i naloksona.

Ispitivanja koja su provedena sa svakom djelatnom tvari zasebno pokazala su da oksikodon u dozama do 8 mg/kg tjelesne mase ne utječe na fertilitet ni rani embrionalni razvoj u mužjaka i ženki štakora. Također ne uzrokuje malformacije u štakora u dozama do 8 mg/kg ni u kunića u dozama do 125 mg/kg tjelesne mase. Međutim, kad su statistički analizirani pojedinačni fetusi kunića, uočen je povećan broj razvojnih varijacija koje su bile ovisne o dozama (povećana incidencija 27. presakralnog kralješka i dodatnih parova rebra). Kad su ti parametri statistički obrađeni u mladunaca, bila je povećana samo incidencija pojave 27. presakralnog kralješka, i to samo u skupini koja je dobivala 125 mg/kg oksikodona, dozu koja uzrokuje teške farmakotoksične učinke u gravidnih ženki. U ispitivanju o prenatalnom i postnatalnom razvoju štakora generacije F1, tjelesna masa bila je manja pri dozi od 6 mg/kg/dan u odnosu na tjelesnu masu kontrolne skupine pri dozama koje uzrokuju smanjenje tjelesne mase majke te smanjen unos hrane (NOAEL 2 mg/kg tjelesne mase). Nisu utvrđeni učinci na parametre fizičkog i senzornog razvoja te razvoja refleksa, niti na pokazatelje povezane s ponašanjem i razmnožavanjem. Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti naloksona namijenjenog za peroralnu primjenu pokazale su da velike peroralne doze naloksona nisu imale teratogene i/ili embriotoksične, odnosno fetotoksične učinke te nisu imale učinka na perinatalni/postnatalni razvoj. Nalokson primijenjen u vrlo velikim dozama (800 mg/kg/dan) uzrokovao je povećanu smrtnost mladunčadi neposredno nakon postpartalnog razdoblja u dozama koje uzrokuju i značajan toksičan učinak kod ženki štakora (npr. gubitak tjelesne mase, konvulzije). Međutim, u preživjele mladunčadi nisu zabilježene posljedice na razvoj ni ponašanje.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti kombinacije oksikodona i naloksona. Kancerogenost je procijenjena u dvogodišnjem ispitivanju provedenom na Sprague-Dawley štakorima pomoću želučane sonde. Oksikodon nije povećao incidenciju tumora u mužjaka i ženki štakora pri dozama do 6 mg/kg/dan. Doze su bile ograničene opioidnim farmakološkim učincima oksikodona. Za nalokson je provedeno ispitivanje oralne kancerogenosti u štakora pri dozama do 100 mg/kg/dan u trajanju od 24 mjeseca, i šestomjesečno ispitivanje kancerogenosti na TgRasH2 miševima pri dozama do 200 mg/kg/dan. Rezultati ove dvije studije pokazuju da nalokson nije imao kancerogeni učinak u tim uvjetima.

Oksikodon i nalokson, kao pojedinačne djelatne tvari, pokazali su klastogeni potencijal u *in vitro* testovima. Slični učinci nisu uočeni u *in vivo* uvjetima, čak niti kod primjene toksičnih doza. Rezultati pokazuju da se u ljudi rizik od mutagenosti lijeka Adolax primijenjenog u terapijskim koncentracijama može isključiti sa zadovoljavajućom sigurnošću.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

H A L M E D
17 - 07 - 2024
ODOBRENO

hidroksipropilceluloza
etilceluloza
gliceroldistearat
laktoza hidrat
talk (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid, crveni (E172) - samo u 20 mg/10 mg tabletama
željezov oksid, žuti (E172) - samo u 40 mg/20 mg tabletama

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 mg/5 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Blister sa sigurnosnom zaštitom za djecu (PVC/PVDC bijeli – papir/Al folija): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ili 112 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

Perforirani blister djeljiv na jedinične doze sa sigurnosnom zaštitom za djecu (PVC/PVDC bijeli - PET/Al folija): 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 ili 112 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

20 mg/10 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Blister sa sigurnosnom zaštitom za djecu (PVC/PVDC bijeli – papir/Al folija): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ili 112 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

Perforirani blister djeljiv na jedinične doze sa sigurnosnom zaštitom za djecu (PVC/PVDC bijeli - PET/Al folija): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 ili 112 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

40 mg/20 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Blister sa sigurnosnom zaštitom za djecu (PVC/PVDC bijeli – papir/Al folija): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ili 112 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

Perforirani blister djeljiv na jedinične doze sa sigurnosnom zaštitom za djecu (PVC/PVDC bijeli - PET/Al folija): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 ili 112 x 1 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

H A L M E D
17 - 07 - 2024
ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Adolax 10 mg/5 mg tablete s produljenim oslobađanjem - HR-H-789740967
Adolax 20 mg/10 mg tablete s produljenim oslobađanjem - HR-H-345330993
Adolax 40 mg/20 mg tablete s produljenim oslobađanjem - HR-H-745266269

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

03.05.2017./ 14.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.07.2024.

H A L M E D
17 - 07 - 2024
ODOBRENO