

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Adolax – Адолакс 10 mg/5 mg таблети со продолжено ослободување  
 Adolax – Адолакс 20 mg/10 mg таблети со продолжено ослободување  
 Adolax – Адолакс 40 mg/20 mg таблети со продолжено ослободување

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

#### Таблети со продолжено ослободување 10 mg/5 mg:

Секоја таблета со продолжено ослободување содржи 10 mg оксикодон хидрохлорид еквивалентен на 9 mg оксикодон и 5 mg налоксон хидрохлорид во форма на 5,45 mg налоксон хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 4,5 mg налоксон.

#### Таблети со продолжено ослободување 20 mg/10 mg:

Секоја таблета со продолжено ослободување содржи 20 mg оксикодон хидрохлорид еквивалентен на 18 mg оксикодон и 10 mg налоксон хидрохлорид во форма на 10,9 mg налоксон хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 9 mg налоксон.

#### Таблети со продолжено ослободување 40 mg/20 mg:

Секоја таблета со продолжено ослободување содржи 40 mg оксикодон хидрохлорид еквивалентен на 36 mg оксикодон и 20 mg налоксон хидрохлорид во форма на 21,8 mg налоксон хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 18 mg налоксон.

#### **Експципиенс со познато дејство: лактоза монохидрат**

Секоја таблета со продолжено ослободување 10 mg/5 mg содржи 66,45 mg лактоза (во форма на монохидрат).

Секоја таблета со продолжено ослободување 20 mg/10 mg содржи 51,78 mg лактоза (во форма на монохидрат).

Секоја таблета со продолжено ослободување 40 mg/20 mg содржи 103,55 mg лактоза (во форма на монохидрат).

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со продолжено ослободување

#### Таблети со продолжено ослободување 10 mg/5 mg

Бели, овални, благо биконвексни, филм-обложени таблети со продолжено ослободување со ознака "10" на едната страна на таблетата (димензии: 9,5 mm x 4,5 mm).

#### Таблети со продолжено ослободување 20 mg/10 mg

Светло розови, овални, благо биконвексни, филм-обложени таблети со продолжено ослободување со ознака "20" на едната страна на таблетата (димензии: 9,5 mm x 4,5 mm).

#### Таблети со продолжено ослободување 40 mg/20 mg

Кафеникаво жолти, благо биконвексни, филм-обложени таблети со продолжено ослободување во форма на капсула, со ознака "40" на едната страна на таблетата (димензии: 14,0 mm x 6,0 mm).



A

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Тешка болка, која може соодветно да се третира само со опиоидни аналгетици.

Опиоидниот антагонист налоксон се додава за ослободување од некои несакани дејства на оксикодон.

Лекот Адолакс е индициран кај возрасни.

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

#### Дозирање

##### Аналгезија

Аналгетската ефикасност на лекот Адолакс е еквивалентна на ефикасноста на формулациите со продолжено ослободување на оксикодон хидрохлорид.

Дозата треба да се прилагоди врз основа на интензитетот на болката и на индивидуалната чувствителност на пациентот. Освен ако не е поинаку препишано, овие таблети треба да се администрира на следниов начин:

##### Возрасни

Вообичаената почетна доза кај пациент кој не прима секојдневна хронична терапија со опиоиди изнесува 10 mg/5 mg оксикодон хидрохлорид/налоксон хидрохлорид, дадена на интервали од 12 часа.

Достапни се формулации со помала јачина за олеснување на титрацијата на дозата при иницијација на терапијата со опиоиди и при индивидуалното прилагодување на дозата.

Пациентите кои веќе примаат опиоиди може да започнат со повисоки дози во зависност од претходното искуство со опиоидите.

Максималната дневна доза од овие таблети е 160 mg оксикодон хидрохлорид и 80 mg налоксон хидрохлорид. Максималната дневна доза е резервирана за пациенти кои претходно биле одржувани на стабилна дневна доза и кои имаат потреба од зголемена доза. Посебно внимание треба да им се посвети на пациентите со компромитирана бубрежна функција и на пациентите со блага хепатална инсуфициенција, доколку се зема во предвид употреба на зголемена доза. За пациентите кои имаат потреба од повисоки дози, треба да се земе во предвид администрација на дополнителен оксикодон хидрохлорид со продолжено ослободување во исто време, земајќи ја во предвид максималната дневна доза од 400 mg оксикодон хидрохлорид со продолжено ослободување. Во случај на дополнително дозирање со оксикодон хидрохлорид, може да биде нарушено корисното дејство на налоксон хидрохлорид врз функцијата на дебелото црево.

По комплетен прекин на терапијата со овие таблети со последователно преминување на терапија со друг опиоид, може да се очекува влошување на функцијата на дебелото црево.

На некои пациенти кои ги земаат овие таблети со продолжено ослободување во редовен дозен интервал им се потребни аналгетици со брзо ослободување како лекови за “брзо смирување“ на продорни болки (нагли и остри болки помеѓу дозите). Лекот Адолакс е формулација со продолжено ослободување и поради тоа не е наменет за лекување на продорни болки. За

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

терапија на продорниболки една доза на "лекот за брзо смирување" треба да биде приближно еднаква на една шестина од еквивалентната дневна доза на оксикодон хидрохлорид. Потребата од повеќе од две дози на "лекот за брзо смирување" на ден обично е индикација дека дозирањето треба да се зголеми. Ова прилагодување треба да се врши на секои 1-2 дена. Целта е да се утврди дневната доза дадена два пати на ден, која е специфична за пациентот и која ќе ја одржува соодветната аналгезија, при што ќе се користи што е можно помалку лекот со брзо ослободување, се додека е потребна терапија на болката.

Лекот Адолакс се зема според утврдената доза два пати дневно, врз основа на фиксен временски распоред. Додека симетричната администрација (истата доза наутро и навечер) која подлежи на фиксен временски распоред (на секои 12 часа) е соодветна за повеќето пациенти, некои пациенти, во зависност од индивидуалната болка, може да имаат корист од асиметрично дозирање прилагодено на нивниот интервал на болка. Општо земено, треба да се избере најниската ефикасна доза на аналгетикот.

За терапија на не-малигна болка, вообичаено се доволни дневни дози до 40 mg/20 mg оксикодон хидрохлорид/налуксон хидрохлорид, но може да бидат потребни и повисоки дози.

За дозите кои не можат да се остварат/практикуваат со оваа јачина, достапни се други јачини на овој лек.

#### Постари пациенти

Исто како и кај останатите возрасни пациенти дозата треба да се прилагоди врз основа на интензитетот на болката и индивидуалната чувствителност на пациентот.

#### Пациенти со нарушена хепатална функција

Едно клиничко испитување покажало дека плазматските концентрации на оксикодон и налуксон се покачени кај пациенти со хепатално нарушување. Концентрациите на налуксон биле засегнаги во повисока мера од концентрациите на оксикодон (погледнете во точка 5.2). Клиничкото значење на релативно високата изложеност на налуксон кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб се уште не е познато. Треба да се внимава при администрација на овие таблети кај пациенти со благо хепатално нарушување (погледнете во точка 4.4). Кај пациенти со умерено и тешко хепатално нарушување, лекот Адолакс е контраиндициран (погледнете во точка 4.3).

#### Пациенти со нарушена ренална функција

Едно клиничко испитување покажало дека плазматските концентрации на оксикодон и налуксон се покачени кај пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 5.2). Концентрациите на налуксон биле засегнаги во повисока мера од концентрациите на оксикодон. Клиничкото значење на релативно високата изложеност на налуксон кај пациенти со ренално нарушување се уште не е позната. Треба да се внимава при администрација на овие таблети кај пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 4.3).

#### Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот Адолакс кај деца на возраст под 18 години се уште не е утврдена. Нема достапни податоци.

#### Начин на употреба

Перорална употреба.

Овие таблети со продолжено ослободување треба да се земаат според одреденото дозирање два



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

пати на ден, врз основа на фиксиран временски распоред.

Таблетите со продолжено ослободување може да се земаат со или без храна, со доволна количина на течност. Овие таблети мора да се голтнат цели, и тие не смеат да се делат, кршат, цвакаат или гмечат (погледнете во точка 4.4).

#### Цели на терапијата и времетраење

Пред да се започне со терапија со лекот Адоласк, треба да се договори стратегија за терапија, вклучувајќи го времетраењето на терапијата и целите на терапијата, како и план за завршување на терапијата, заедно со пациентот, во согласност со водичите за управување со болка. За време на терапијата, треба да има чест контакт помеѓу лекарот и пациентот со цел да се процени потребата од продолжување на терапијата, да се разгледа прекинувањето и да се прилагодат дозите доколку е потребно. Кога на пациентот повеќе не му е потребна терапија со оксикодон, може да биде препорачливо постепено да се намалува дозата за да се спречат симптомите на повлекување. Во отсуство на соодветна контрола на болката, треба да се земе предвид можноста за хипералгезија, толеранција и прогресија на основната болест (погледнете во точка 4.4).

#### Времетраење на терапијата

Лекот Адоласк не треба да се администрира во период подолг од неопходниот.

### **4.3 Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Тешка респираторна депресија со хипоксија и/или хиперкапнија,
- Тешка хронична опструктивна белодробна болест,
- Кор пулмонале (cor pulmonale),
- Тешка бронхијална астма,
- Паралитичен илеус кој не е индуциран од опиоиди,
- Умерено до тешко хепатално нарушување.

### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

Потребна е претпазливост кога овие таблети се даваат кај пациенти со:

- Сериозно нарушена респираторна функција
- Нокна апнеа
- Кoadминистрирани депресанти на ЦНС (погледнете подолу и во точка 4.5)
- Инхибитори на моноамино оксидаза (MAO, погледнете подолу и во точка 4.5)
- Толеранција, физичка зависност и симптоми на повлекување (погледнете подолу)
- Психолошка зависност [зависност], профил на злоупотреба и историја на злоупотреба на супстанции и/или алкохол (погледнете подолу)
- Постари или изнемоштени пациенти
- Повреда на главата, интракранијални лезии или зголемен интракранијален притисок, намалено ниво на свест од непознато потекло
- Епилептично нарушување или предиспозиција за конвулзии
- Хипотензија
- Хипертензија
- Панкреатитис
- Лесно хепатално нарушување
- Ренално нарушување
- Паралитичен илеус индуциран од опиоиди



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- Микседема
- Хипотироидизам
- Адисонова болест (адренална кортикална инсуфициенција)
- Хипертрофија на простата
- Токсична психоза
- Алкохолизам
- Делириум тременс
- Холелитијаза
- Постоечки кардиоваскуларни заболувања

#### Респираторна депресија

Примарниот ризик од предозирањето со опиоиди е респираторната депресија.

#### *Нарушувања на дишењето поврзани со спиењето*

Опиоидите може да предизвикаат нарушувања на дишењето поврзани со спиењето, вклучувајќи централна ноќна апнеа (CSA) и хипоксемија поврзана со спиењето. Употребата на опиоиди го зголемува ризикот од CSA на дозно зависен начин. Кај пациентите кои имаат CSA, треба да се земе предвид намалување на вкупната доза на опиоиди.

#### *Ризик од истовремена употреба на седативни лекови како што се бензодиазепини или слични лекови:*

Истовремената употреба на опиоиди, вклучувајќи го и оксикодон хидрохлорид и седативни лекови како што се бензодиазепини или слични лекови може да доведе до седација, респираторна депресија, кома и смрт. Поради овие ризици, истовременото препишување со овие седативни лекови треба да биде резервирано за пациенти каде што не е можна употребата на алтернативни терапевтски опции. Доколку се донесе одлука лекот Адолак да се препише истовремено со лекови за смирување, треба да се користи најниската ефикасна доза, додека времетраењето на третманот треба да биде што е можно пократко.

Пациентите треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Во овој поглед, вообичаено се препорачува да се информираат пациентите и нивните старатели да бидат свесни за овие симптоми (погледнете во точка 4.5).

#### *Нарушување на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависност)*

Може да се развие толеранција и физичка и/или психолошка зависност при повторена администрација на опиоиди како што е оксикодон. Познато е дека по терапевтската употреба на опиоиди се појавува јатрогена зависност.

Повторената употреба на лекот Адолак може да доведе до нарушување на употребата на опиоиди (OUD). Злоупотребата или намерната погрешна употреба на лекот Адолак може да доведе до предозирање и/или смрт. Ризикот од развој на OUD е зголемен кај пациенти со лична или семејна историја (родители или браќа и сестри) на нарушувања на употребата на супстанции (вклучувајќи нарушување на употребата на алкохол), кај тековни пушачи или кај пациенти со лична историја на други нарушувања на менталното здравје (на пр. голема депресија, анксиозност и растројства на личноста).

Кај пациентите ќе биде потребен мониторинг во однос на знаците на однесување на потреба од дрога (на пр. прерано барање за повторно дозирање). Тука е вклучен преглед на истовремените опиоиди и психоактивни лекови (како бензодиазепини). Кај пациентите со знаци и симптоми на OUD, треба да се земе предвид консултација со специјалист за зависности.

#### MAO инхибитори

Лекот Адолак мора да се администрира со претпазливост кај пациенти кои примаат MAO инхибитори или пак кои примале MAO инхибитори во претходните две недели.



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Треба да се внимава и при администрација на овие таблети кај пациенти со блага ренална или хепатална инсуфициенција. Посебно е потребно внимателно медицинско следење кај пациенти со тешко ренално нарушување.

Дијарејата може да се смета како можна последица на дејството на налоксон.

#### Нарушување на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависност)

Толеранција и физичка и/или психичка зависност може да се развијат при повторена администрација на опиоиди како што е оксикодон. Повторената употреба на лекот Адолакс може да доведе до Нарушување на употребата на опиоиди (OUD). Повисока доза и подолго траење на третманот со опиоиди може да го зголемат ризикот од развој на OUD. Злоупотребата или намерната погрешна употреба на Адолакс може да резултира со предозирање и/или смрт. Ризикот од развој на OUD е зголемен кај пациенти со лична или семејна историја (родители или браќа и сестри) на нарушувања од употреба на супстанции (вклучувајќи нарушување од употреба на алкохол), кај тековни корисници на тутун или кај пациенти со лична историја на други нарушувања на менталното здравје (на пр. голема мајорна депресија, анксиозност и нарушувања на личноста).

Пред да се започне со терапијата со лекот Адолакс и за време на терапијата, целите на терапијата и планот за прекин треба да се договорат со пациентот (погледнете во точка 4.2). Пред и за време на терапијата, пациентот треба да биде информиран и за ризиците и знаците на OUD. Доколку се појават овие знаци, пациентите треба да се советуваат да го контактираат својот лекар.

На пациентите ќе им биде потребно следење за знаци на однесување поврзано со барање на лекот (на пр. прерано барања за повторна терапија). Ова вклучува преглед на истовремени опиоиди и психоактивни лекови (како бензодиазепини). За пациенти со знаци и симптоми на OUD, треба да се разгледа консултација со специјалист за зависности.

#### Прекинување на терапијата и синдром на повлекување

Повторната употреба на лекот Адолакс може да доведе до физичка зависност, а синдром на повлекување може да се појави по нагло прекинување на терапијата. Доколку терапијата повеќе не е потребна, препорачливо е постепено да се намалува дневната доза за да се избегне појава на синдром на повлекување (погледнете во точка 4.2).

Лекот Адолакс не е погоден за третман на симптоми на повлекување.

Со цел да не се наруши својството за продолжено ослободување на таблетите со продолжено ослободување, таблетите со продолжено ослободување мора да бидат земени цели и тие не смеат да се кршат, цваќаат или гмечат. Кршењето, цваќањето или гмечењето на таблетите со продолжено ослободување заради ингестија, доведува до побрзо ослободување на активните супстанции и апсорпција на можна фатална доза на оксикодон (погледнете во точка 4.9).

Пациентите кои доживеале сонливост и/или епизода на ненадејно заспивање не смеат да возат или да ракуваат со машини. Исто така може да се разгледа и можноста за намалување на дозата или прекин на терапијата. Поради можните адитивни ефекти, треба да се советува претпазливост кога пациентите земаат други седативни лекови во комбинација со лекот Адолакс (погледнете во точка 4.5 и 4.7).

Истовремената употреба на алкохол и лекот Адолакс може да ги зголеми несаканите дејства на лекот Адолакс. Истовремената употреба треба да се избегнува.

Не се спроведени студии за безбедноста и ефикасноста на лекот Адолакс кај деца и

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

адолесценти на возраст под 18 години. Поради тоа, неговата употреба кај деца и адолесценти на возраст под 18 години не се препорачува.

Не постои клиничко искуство кај пациенти со карцином поврзан со перитонеална карциноматоза или со суб-оклузивен синдром, при напредните фази на дигестивен и карличен карцином. Поради тоа, употребата на овие таблети кај оваа популација не се препорачува.

Не се препорачуваат овие таблети за предоперативна употреба или пост-оперативно во првите 12-24 часа. Во зависност од видот и обемот на операцијата, избраната анестезија, другите лекови кои се истовремено администрирани и индивидуалната состојба на пациентот, точниот временски распоред за започнување на пост-оперативен третман со овие таблети зависи од внимателна проценка на ризикот и користа кај секој пациент поединечно.

Секоја злоупотреба на овие таблети од страна на зависници од дрога категорично се обесхрабрува. Ако се злоупотребуваат парентерално, интраназално или перорално од лица зависни од опиоидни агонисти, како што се хероин, морфиум или метадон, овие таблети се очекува да доведе до појава на сериозни симптоми на повлекување - поради антагонистичките карактеристики на налоксонот врз опиоидните рецептори - или да се интензивираат постоечките симптоми на повлекување (погледнете во точка 4.9).

Овие таблети се составени од двојно-полимерна матрица, наменета само за перорална употреба. При секоја злоупотреба со парентерално инјектирање, помошните супстанции на таблетите со продолжено ослободување (особено талкот), може да доведат до некроза на локалното ткиво и пулмонални грануломи или може да доведат до други сериозни, потенцијално фатални несакани дејства.

Празните матрици на таблетите со продолжено ослободување може да бидат видливи во столицата.

Опиоидите од типот на оксикодон може да влијаат на хипоталамо-хипофизно-адреналните или на гонадалните оски. Некои промени што може да се забележат вклучуваат зголемување на серумскиот пролактин и намалување на плазматскиот кортизол и тестостерон. Од овие хормонални промени може да се манифестираат клинички симптоми.

Кај пациенти на долготраен третман со опиоиди, преминувањето на третман со лекот Адоласк на почетокот може да предизвика симптоми на повлекување или дијареја.

Особено при високи дози, може да се појави хипералгезија која не реагира на дополнителното зголемување на дозата на оксикодон. Може да биде потребно намалување на дозата на оксикодон или промена на опиоидот.

#### Хепатобилијарни нарушувања

Оксикодонот може да предизвика дисфункција и спазам на сфинктерот на Одди, со што се зголемува ризикот од симптоми на билијарниот тракт и панкреатитис. Затоа, оксикодон/налоксон треба да се администрира со претпазливост кај пациенти со панкреатитис и заболувања на билијарниот тракт.

Употребата на лекот Адоласк може да предизвика позитивни резултати на допинг тестовите. Употребата на лекот Адоласк како допинг средство може да биде опасно по здравјето.

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, дефицит на Lapp-лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

земаат лекот Адолакс.

#### 4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Истовремената употреба на опиоиди со седативни лекови како што се бензодиазепини или слични лекови го зголемува ризикот од седација, респираторна депресија, кома и смрт поради адитивното депресивно дејство на ЦНС. Дозата и времетраењето на истовремената употреба треба да бидат ограничени (погледнете во точка 4.4).

Лековите кои го супресираат ЦНС вклучуваат, но не се ограничени на: други опиоиди, габапентиноиди како што е прегабалин, анксиолитици, хипнотици и седативи (вклучувајќи бензодиазепини), антидепресиви, антипсихотици, антихистаминици и антиеметици.

Лекот Адолакс мора да се администрира со претпазливост кај пациенти кои примаат MAO инхибитори или пак кои примале MAO инхибитори во претходните две недели.

Истовремената администрација на оксикодон со серотонински агенси, како што е селективен инхибитор на повторното преземање на серотонин (SSRI) или инхибитор на повторното преземање на серотонин норепинефрин (SNRI) може да предизвика токсичност на серотонин. Симптомите на токсичност на серотонин може да вклучуваат промени во менталниот статус (на пример, агитација, халуцинации, кома), автономна нестабилност (на пример, тахикардија, лабилен крвен притисок, хипертермија), невромускулни абнормалности (на пример, хиперрефлексија, некоординираност, ригидност) и/или гастроинтестинални симптоми (на пример, гадење, повраќање, дијареја). Кај пациентите кои ги користат овие лекови оксикодон треба да се користи со претпазливост и може да биде потребно намалување на дозата.

Истовремената администрација на оксикодон со антихолинергици или лекови со антихолинергична активност (на пр. трициклични антидепресиви, антихистаминици, антипсихотици, мускулни релаксанти, антипаркинсонови лекови) може да резултира со зголемени антихолинергични несакани ефекти.

Алкохолот може да ги зголеми фармакодинамските дејства на лекот Адолакс. Нивната истовремена употреба треба да се избегнува.

Клинички релевантни промени во Меѓународниот Нормализиран Однос (INR или Quick-вредност) во двете насоки биле забележани кај поединци при ко-администрација на оксикодон и кумарински антикоагуланси.

Оксикодон се метаболизира првенствено преку метаболниот пат на CYP3A4 и делумно преку -патот на CYP2D6 (погледнете во точка 5.2). Активностите на овие метаболни патишта може да бидат инхибирани или индуцирани од различни ко-администрирани лекови или минерални додатоци на исхраната. Може да има потреба од соодветно прилагодување на дозите на лекот Адолакс.

Инхибиторите на CYP3A4, како што се макролидните антибиотици (на пр. кларитромицин, еритромицин, телитромицин), азолни антифунгални агенси (на пр. кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол), протеаза инхибитори (на пр. ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир), циметидин и сок од грейпфрут може да предизвикаат намален клиренс на оксикодон што може да доведе до зголемување на концентрациите на оксикодон во плазмата. Може да биде потребно намалување на дозата на овие таблети и повторна последователна титрација.

Индукторите на CYP3A4, како што се рифампицин, карбамазепин, фенитоин и кантарион,

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

може да го индуцираат метаболизмот на оксикодон и да предизвикаат зголемен клиренс на лекот, што резултира со намалување на плазматските концентрации на оксикодон. Се препорачува претпазливост и може да биде потребна дополнителна титрација за да се постигне соодветна контрола на симптомите.

Теоретски, лековите кои ја инхибираат активноста на CYP2D6, како што се пароксетин, флуоксетин и кинидин, може да предизвикаат намален клиренс на оксикодон што може да доведе до зголемување на плазматските концентрации на оксикодон. Истовремената администрација со инхибитори на CYP2D6 имала само незначително дејство врз елиминацијата на оксикодон и исто така немала влијание врз фармакодинамските дејства на оксикодон.

Метаболните студии *in vitro* покажуваат дека не треба да се очекуваат клинички значајни интеракции помеѓу оксикодон и налоксон.

Веројатноста за појава на клинички значајни интеракции помеѓу парацетамол, ацетилсалицилна киселина или налтрексон и комбинацијата на оксикодон и налоксон при терапевтски концентрации е минимална.

#### 4.6 Плодност, бременост и доење

##### Бременост

Не постојат податоци за употребата на овие таблети кај бремени жени и за време на породувањето. Ограничените податоци за употребата на оксикодон за време на бременоста кај луѓето не откриваат докази за зголемен ризик од појава на конгенитални абнормалности. За налоксон, достапни се само недоволно клинички податоци за изложеност во текот на бременоста. Сепак, системската изложеност на налоксон кај жените по употребата на лекот Адолас е релативно ниска (погледнете во точка 5.2). И оксикодон и налоксон преминуваат во плацентата. Не биле извршени студии на животни со комбинацијата на оксикодон и налоксон (погледнете во точка 5.3). Во студиите на животни со оксикодон или налоксон, администрирани како моно-терапија, не биле пронајдени никакви тератогени или ембриотоксични дејства.

Долготрајната администрација на оксикодон за време на бременоста може да доведе до симптоми на повлекување кај новороденчето. Ако се администрира за време на породувањето, оксикодон може да предизвика респираторна депресија кај новороденчето. Овие таблети треба да се користат за време на бременоста, само ако користа ги надминува можните ризици за нероденото дете или новороденчето.

##### Доење

Оксикодон преминува во мајчиното млеко. Бил измерен односот на концентрација во млекото-плазмата од 3:4:1 и поради тоа можна е појавата на ефекти од оксикодонот кај доенчето. Не е познато дали налоксон исто така преминува во мајчиното млеко. Сепак, по земањето на овие таблети системските нивоа на налоксон се многу ниски (погледнете во точка 5.2). Ризикот за доенчето не може да се исклучи, особено по внесувањето на повеќекратни дози на овие таблети од страна на мајката што дои. Доењето треба да се прекине за време на терапијата со лекот Адолас.

##### Плодност

Нема достапни податоци за дејството на оксикодон и налоксон врз плодноста кај луѓе. Кај стаорци, немало дејства врз парењето или плодноста при терапија со оксикодон/налоксон (погледнете во точка 5.3).

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Овие таблети имаат умерено влијание врз способноста за возење и управување со машини. Тоа особено се манифестира на почетокот на терапијата, по зголемување на дозата или замена на лекот, и ако лекот Адолас е комбиниран со други лекови кои делуваат депресивно на ЦНС. Пациентите кои се стабилизирани на одредена доза не мораат да бидат ограничени во ракување со машини или возење. Затоа, пациентите треба да се консултираат со својот лекар во врска со тоа дали е дозволено возење или ракување со машини.

Пациентите кои се лекуваат со лекот Адолас и кај кои се појавува сомноленција и/или ненадејни епизоди на заспивање мора да бидат информирани да се воздржат од возење или ангажирање во активности каде што нарушената будност може да ги изложи самите нив или другите на ризик од сериозни повреди или смрт (на пример, ракување со машини) се додека таквите повторувачки епизоди и сомноленција не се повлечат (погледнете исто така во точка 4.4 и 4.5).

#### 4.8 Несакани дејства

Процентот на несаканите дејства се заснова на следните честоти на појавување

- Многу чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ )
- Помалку чести ( $\geq 1/1.000$  до  $\leq 1/100$ )
- Ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $\leq 1/1.000$ )
- Многу ретки ( $\leq 1/10.000$ )
- Непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци)

Во рамки на секоја категорија, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

#### Несакани дејства при третманот на болка

MedDRA Класа на системи на органи	Чести	Помалки чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на имунолошкиот систем		Хиперсензитивност		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Намален апетит до губење на апетитот			
Психијатриски нарушувања	Инсомнија	Абнормални мисли Анксиозност Конфузна состојба Депресија Намалено либидо Нервоза Немир	Зависност на лекот (погледнете во точка 4.4)	Еуфорично расположение Халуцинации Кошмари Агресија

1.3.1	Оxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

<u>Нарушувања на нервниот систем</u>	Вртоглавица Главоболка Поспаност	Конвулзии <sup>1</sup> Нарушено внимание Дисгуеџија Нарушен говор Синкопа Тремор Летаргија		Парестезија Седација
<u>Нарушувања на очите</u>		Визуелно нарушување		
<u>Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт</u>	Вертиго			
<u>Кардијални нарушувања</u>		Ангина пекторис <sup>2</sup> Палпитации	Тахикардија	
<u>Васкуларни нарушувања</u>	Напливи на топлина	Намален крвен притисок Зголемен крвен притисок		
<u>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</u>		Диспнеа Ринореа Кашлица	Зевање	Респираторна депресија Синдром на централна ноќна апнеа
<u>Гастроинтестинални нарушувања</u>	Абдоминална болка Запек Дијареја Сува уста Диспепсија Повраќање Гадење Флатуленција	Абдоминална дистензија	Нарушувања на забите	Еруктации
<u>Хепатобилијарни нарушувања</u>		Покачени нивоа на хепатални ензими Болка во жолчната кеса		
<u>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</u>	Пруритус Кожни реакции Хиперхидроза			
<u>Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво и коските</u>		Мускулни грчеви Мускулни тикови, Миалгија		
<u>Ренални и уринарни нарушувања</u>		Итна потреба за уринирање		Уринарна ретенција



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

<u>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите</u>				Еректилна дисфункција
<u>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</u>	Астенија Замор	Болка во градите , Треска, Синдром на повлекување на лекот Малаксаност Болка Периферен едем Жед		
<u>Испитувања</u>		Намалена телесна тежина	Зголемена телесна тежина	
<u>Повреда, труење и процедурални компликации</u>		Повреди од несреќи		

<sup>1</sup> особено кај лица со епилептично нарушување или склоност кон конвулзии

<sup>2</sup> особено кај пациенти со историја на коронарна артериска болест

**За активната супстанција оксикодон хидрохлорид, познати се следните дополнителни несакани дејства:**

Поради фармаколошките својства, оксикодон хидрохлорид може да предизвика респираторна депресија, миоза, бронхијален спазам и грчеви на мазните мускули, како и потиснување на рефлексот за кашлање.

<u>MedDRA</u> <u>Класа на системи на органи</u>	<u>Чести</u>	<u>Помалку чести</u>	<u>Ретки</u>	<u>Непознати</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>			Херпес симплекс	
<u>Нарушувања на имунолошкиот систем</u>				Анафилактичка реакција
<u>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</u>		Дехидратација	Зголемен апетит	
<u>Психијатриски нарушувања</u>	Промени на расположението и промени на личноста Намалена активност Психомоторна хиперактивност	Агитација Нарушувања на перцепцијата (на пример, дереализација)		

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

<u>Нарушувања на нервниот систем</u>		Нарушена концентрација Мигрена Хипертонија Неволни мускулни контракции Хипоестезија Абнормална координација		Хипералгезија
<u>Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт</u>		Оштетен слух		
<u>Васкуларни нарушувања</u>		Вазодилатација		
<u>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</u>		Дисфонија		Синдром на централна ноќна апнеа
<u>Гастроинтестинални нарушувања</u>	Икање	Дисфагија Илеус Улцери на устата Стоматитис	Мелена, Крварење од гингивите	Забен кариес
<u>Хепатобилијарни нарушувања</u>				Холестаза Дисфункција на сфинктерот од Одди
<u>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</u>		Сува кожа	Уртикарија	
<u>Ренални и уринарни нарушувања</u>	Дизурија			
<u>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите</u>		Хипогонадизам		Аменореа
<u>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</u>		Едем Толеранција на лекот		Синдром на повлекување на лекот кај новороденчето

#### Зависност од лекот

Повторната употреба на лекот Адоласкс може да доведе до зависност од лекот, дури и во терапевтски дози. Ризикот од зависност од лекот може да варира во зависност од индивидуалните фактори на ризик на пациентот, дозата и времетраењето на терапијата со опиоиди (погледнете во точка 4.4).



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

#### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

## 4.9 Предозирање

### Симптоми на интоксикација

Во зависност од историјата на пациентот, предозирањето со лекот Адолакс може да се манифестира со симптоми кои се предизвикани од оксикодон (агонист на опиоидните рецептори) или од налоксон (антагонист на опиоидните рецептори). Симптомите на предозирање со оксикодон вклучуваат миоза, респираторна депресија, сомноленција која напредува кон безсознание, хипотонија, брадикардија, како и хипотензија. Во потешки случаи може да се појави кома, не-кардиоген пулмонален едем и циркулаторна инсуфициенција, чиј исход може да биде фатален.

При предозирање со оксикодон забележана е појава на токсична леукоенцефалопатија.

Појавата на симптоми на предозирање само од налоксон не е веројатна.

### Третман на интоксикација

Симптомите на повлекување поради предозирање со налоксон треба да се третираат симптоматски со блиско следење.

Клиничките симптоми кои укажуваат на предозирање со оксикодон може да се третираат со администрација на опиоидни антагонисти (на пример, налоксон хидрохлорид 0,4-2 mg интравенозно). Администрацијата треба да се повтори на интервали од 2-3 минути, во согласност со клиничките потреби. Исто така можно е да се администрира инфузија од 2 mg налоксон хидрохлорид во 500 ml 0,9% натриум хлорид или 5% декстроза (0,004 mg/ml налоксон). Инфузијата треба да се дава со брзина која е усогласена со претходно администрираните болусни дози и со одговорот на пациентот.

Треба да се разгледа можноста за гастрична лаважа.

Треба да се користат супортивни мерки (вентилаторно дишење, кислород, вазопресори и инфузии на течности) за да се третира циркулаторниот шок кој го придружува предозирањето. За третман на кардијалниот арест или аритмиите може да биде потребна срцева масажа или дефибрилација. Ако е потребно, треба да се примени вентилаторно дишење. Треба да се одржува метаболизмот на течности и електролити.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: аналгетици; опиоиди; природни алкалоиди на опиум  
АТС код: N02AA55.

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

### Механизам на дејство

Оксикодон и налоксон имаат афинитет за kappa, mu и delta опијатните рецептори во мозокот, 'рбетниот мозок и периферните органи (на пример, цревата). Оксикодон дејствува како опиоиден рецепторен агонист на овие рецептори и се врзува за ендогените опиоидни рецептори во ЦНС. Напротив, налоксон е чист антагонист кој дејствува на сите видови опиоидни рецептори.

### Фармакодинамски ефекти

Поради изразениот метаболизам на прв премин, биорасположивоста на налоксон по перорална администрација е помала од 3%, па затоа не е веројатна појава на клинички значаен системски ефект. Поради локалниот конкурентен антагонизам на оксикодонскиот ефект на опиоидните рецептори од страна на налоксон во цревата, налоксон ги намалува нарушувањата на функцијата на дебелото црево, кои се типични за опиоидната терапија.

### Клиничка ефикасност и безбедност

За ефектите на опиоидите врз ендокриниот систем, погледнете во точка 4.4.

Предклиничките студии покажуваат различни ефекти на природните опиоиди врз компонентите на имунолошкиот систем. Клиничкото значење на овие наоди не е познато. Не е познато дали оксикодон, полусинтетички опиоид, има слични ефекти врз имуниот систем како и природните опиоиди.

### Аналгезија

Во една 12-неделна двојно слепа студија на паралелни групи кај 322 пациенти со констипација предизвикана од опиоиди, пациентите кои биле третирани со оксикодон хидрохлорид-налоксон хидрохлорид во просек имале една дополнителна комплетно спонтана (без лаксативи) дефекација во последната недела од третманот, во споредба со пациентите кои продолжиле да користат слични дози на таблетите со продолжено ослободување на оксикодон хидрохлорид ( $p < 0,0001$ ). Употребата на лаксативи во првите четири недели била значително пониска кај групата третирана со оксикодон-налоксон во споредба со групата на монотерапија со оксикодон (31% наспроти 55%, соодветно,  $p < 0,0001$ ). Слични резултати биле добиени во една студија кај 265 пациенти кои не боледувале од карцином, каде биле споредувани дневни дози на оксикодон хидрохлорид-налоксон хидрохлорид од 60 mg/30 mg до 80 mg/40 mg со монотерапијата со оксикодон хидрохлорид во ист дозен опсег.

## **5.2 Фармакокинетика**

### Оксикодон хидрохлорид

#### **Апсорпција**

По перорална администрација оксикодон има висока апсолутна биорасположивост до 87%.

#### **Дистрибуција**

После апсорпцијата, оксикодон се дистрибуира низ целото тело. Околу 45% се врзуваат за плазматските протеини. Оксикодон ја преминува плацентата и може да се пронајде во мајчиното млеко.

#### **Биотрансформација**



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Оксикодон се метаболизира во желудникот и црниот дроб до нороксикодон и оксиморфон и на повеќе глукоронидни конјугати. Нороксикодон, оксиморфон и нороксиморфон се произведуваат преку системот на цитохром P450. Кинидин го намалува создавањето на оксиморфон кај човекот без значително влијание врз фармакодинамиката на оксикодон. Придонесот на метаболитите на целокупниот фармакодинамски ефект е незначителен.

### Елиминација

Оксикодон и неговите метаболити се излучуваат во урината и фецесот.

### Налоксон хидрохлорид

#### Апсорпција

По перорална администрација, налоксон има многу ниска системска расположивост помала од 3%.

#### Дистрибуција

Налоксон преминува во плацентата. Не е познато дали налоксон исто така преминува и во мајчиното млеко.

#### Биотрансформација и елиминација

По парентерална администрација, плазматскиот полуживот изнесува приближно еден час. Времетраењето на дејството зависи од дозата и начинот на администрација, додека интрамускулната инјекција има подолготрајно дејство од интравенските дози. Тој се метаболизира во црниот дроб и се излучува преку урината. Главните метаболити се налоксон глукуронид, 6 $\beta$ -налксол и неговиот глукуронид.

### Комбинација на оксикодон хидрохлорид/налуксон хидрохлорид (лекот Адолакс)

#### Фармакокинетски/фармакодинамски односи

Фармакокинетските карактеристики на оксикодон од лекот Адолакс се еквивалентни на оние на оксикодон хидрохлорид таблетите со продолжено ослободување, администрирани заедно со налоксон хидрохлорид таблети со продолжено ослободување.

Сите јачини на дозите на лекот Адолакс можат меѓусебно да се заменат.

По пероралната администрација на максимална доза на лекот Адолакс на здрави лица, плазматските концентрации на налоксон се толку ниски што не е можно да се изврши фармакокинетска анализа. За да се спроведе фармакокинетска анализа се користи налоксон-3-глукуронид како сурогат маркер, бидејќи неговата плазматска концентрација е доволно висока за да може да се измери.

Севкупно, по внесување на високо калоричен појадок, биорасположивоста и максималната плазматска концентрација ( $C_{max}$ ) на оксикодон се зголемиле во просек за 16% и 30%, соодветно, во споредба со администрацијата на гладно. Тоа е оценето како клинички незначајно, и затоа Адолакс таблетите со продолжено ослободување може да се земаат со или без храна (погледнете во точка 4.2).

Метаболните студии на лекот *in vitro* покажаа дека малку е веројатна појавата на клинички

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

значајни интеракции во кои е вклучен и лекот Адолакс.

### Постари пациенти

#### Оксикодон

AUC<sub>t</sub> на оксикодон, во просек се зголемува до 118% (90% C.I.: 103, 135), кај постарите лица во споредба со помладите волонтери. C<sub>max</sub> на оксикодон, во просек се зголемува до 114% (90% C.I.: 102, 127). C<sub>min</sub> на оксикодон, во просек има зголемување од 128% (90% C.I.: 107, 152).

#### Налоксон

AUC<sub>t</sub> на налоксон, во просек, се зголемува до 182% (90% C.I.: 123, 270), кај постарите лица во споредба со помладите волонтери. C<sub>max</sub> на налоксон, во просек се зголемува до 173% (90% C.I.: 107, 280). C<sub>min</sub> на налоксон, во просек има зголемување од 317% (90% C.I.: 142, 708).

#### Налоксон-3-глукуронид

AUC<sub>t</sub> на налоксон-3-глукуронид, во просек се зголемува до 128% (90% C.I.: 113, 147), кај постарите лица во споредба со помладите волонтери. C<sub>max</sub> на налоксон-3-глукуронид, во просек се зголемува до 127% (90% C.I.: 112, 144). C<sub>min</sub> на налоксон-3-глукуронид, во просек има зголемување од 125% (90% C.I.: 105, 148).

### Пациенти со нарушена хепатална функција

#### Оксикодон

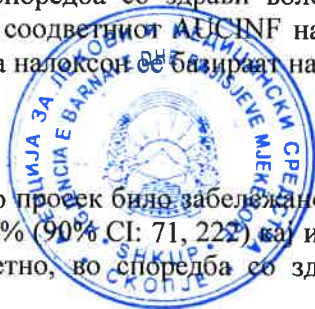
За AUC<sub>INF</sub> на оксикодон, во просек било забележано зголемување од 143% (90% CI: 111, 184), 319% (90% CI: 248, 411) и 310% (90% CI: 241, 398) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За C<sub>max</sub> на оксикодон во просек било забележано зголемување од 120% (90% CI: 99, 144), 201% (90% CI: 166, 242) и 191% (90% CI: 158, 231) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За t<sub>1/2Z</sub> на оксикодон, во просек било забележано зголемување од 108% (90% CI: 70, 146), 176% (90% CI: 138, 215) и 183% (90% CI: 145, 221) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери.

#### Налоксон

За AUC<sub>t</sub> на налоксон, во просек било забележано зголемување од 411% (90% CI: 152, 1112), 11518% (90% CI: 4259, 31149) и 10666% (90% CI: 3944, 28847) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За C<sub>max</sub> на налоксон, во просек било забележано зголемување од 193% (90% C.I. : 115, 324), 5292% (90% C.I: 3148, 8896) и 5252% (90% C.I. : 3124, 8830) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. Поради недоволната количина на достапни податоци, t<sub>1/2Z</sub> и соодветниот AUC<sub>INF</sub> на налоксон не се пресметува. Споредувањата на биорасположливоста за налоксон се базираат на AUC<sub>t</sub> вредностите.

#### Налоксон-3-глукуронид

За AUC<sub>INF</sub> на налоксон-3-глукуронид, во просек било забележано зголемување од 157% (90% CI: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227) и 125% (90% CI: 71, 222) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За C<sub>max</sub> на



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

налуксон-3-глукуронид, во просек имало зголемување од 141% (90% CI: 100, 197), 118% (90% CI: 84, 166) и намалување на 98% (90% CI: 70, 137) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За  $t_{1/2Z}$  на налуксон-3-глукуронид, во просек било забележано зголемување од 117% (90% CI: 72, 161), намалување на 77% (90% CI: 32, 121) и намалување на 94% (90% CI: 49, 139) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери.

### Пациенти со нарушена ренална функција

#### *Оксикодон*

За AUCINF на оксикодон, во просек било забележано зголемување од 153% (90% CI: 130, 182), 166% (90% CI: 140, 196) и 224% (90% CI: 190, 266) кај испитаници со благо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За  $C_{max}$  на оксикодон, во просек, било забележано зголемување од 110% (90% CI: 94, 129), 135% (90% CI: 115, 159) и 167% (90% CI: 142, 196) кај испитаници со благо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За  $t_{1/2Z}$  на оксикодон, во просек било забележано зголемување од 149%, 123% и 142% кај испитаници со благо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери.

#### *Налоксон*

AUCt на налуксон, во просек се зголемила на 2850% (90% CI: 369, 22042), 3910% (90% CI: 506, 30243) и 7612% (90% CI: 984, 58871), кај испитаници со благо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За  $C_{max}$  на налуксон во просек било забележано зголемување од 1076% (90% CI: 154, 7502), 858% (90% CI: 123, 5981) и 1675% (90% CI: 240, 11676) кај испитаници со благо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. Поради недоволната количина на достапни податоци,  $t_{1/2Z}$  и соодветниот AUCINF на налуксон не биле пресметани. Споредувањата на биорасположивоста за налуксон се базираат на AUCt вредностите. Овие соодноси може да се засегнати од неможноста целосно да се карактеризираат плазматските профили на налуксон кај здрави субјекти.

#### *Налуксон-3-глукуронид*

За AUCINF на налуксон-3-глукуронид, во просек било забележано зголемување од 220% (90% CI: 148, 327), 370% (90% CI: 249, 550) и 525% (90% CI: 354, 781) кај испитаници со благо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За  $C_{max}$  на налуксон-3-глукуронид, во просек имало зголемување од 148% (90% CI: 110, 197), 202% (90% CI: 151, 271) и 239% (90% CI: 179, 320) кај испитаници со благо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. За  $t_{1/2Z}$  на налуксон-3-глукуронид, во просек немало значителни промени помеѓу субјектите со ренална инсуфициенција и здравите субјекти.

### Злоупотреба

За да не се нарушат својствата на продолжено ослободување на таблетите, лекот Адолакс не смее да се дели, крши, дробни или дваќа, бидејќи тоа поведува до брзо ослободување на активните супстанции. Дополнително, налуксон има побавна елиминација кога се администрира интраназално. Двете својства значат дека злоупотребата на лекот Адолакс нема да го постигне саканиот ефект. Кај стаорци зависни од оксикодон, интравенозната администрација на оксикодон хидрохлорид/налуксон хидрохлорид во сооднос од 2:1 резултирала со појава на симптоми на повлекување.

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

### 5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Не постојат податоци од студии за репродуктивна токсичност на комбинацијата на оксикодон и налоксон.

Студиите со поединечните компоненти покажале дека оксикодон нема дејство врз плодноста и раниот ембрионски развој кај мажјаци и женки стаорци при дози до 8 mg/kg телесна тежина, и не предизвикал малформации кај стаорци при дози до 8 mg/kg, и кај зајаци при дози до 125 mg/kg телесна тежина. Меѓутоа, кај зајаци, кога индивидуалните фетуси биле користени при статистичка евалвација, било забележано дозно поврзано зголемување на развојните варијации (зголемени инциденци на 27 предсакрални пршлени, дополнителни парови на ребра). Кога овие параметри биле статистички евалвирани со користење на филтер за отпадоци (незначајни податоци), само инцидентата на 27 предсакрални пршлени била зголемена и тоа само во групата на доза од 125 mg / kg, која што доза предизвикало сериозни фармакотоксични дејства кај бремените животни. Во една студија на пред и постнаталниот развој кај стаорци F1, телесната тежина била пониска од 6 mg/kg/d, доколку се спореди со телесните тежини на контролната група при дози кои ја намалиле телесната тежина на мајката и внесот на храна (NOAEL 2 mg/kg телесна тежина). Не биле забележани дејства на физичките, рефлексните и сензорни развојни параметри, ниту на бихејвиоралните и репродуктивните индекси. Стандардните студии за репродуктивна токсичност на налоксон даден перорално покажуваат дека налоксонот при високи орални дози не е тератоген и/или ембриотоксичен/фетотоксичен и не влијае на перинаталниот/постнаталниот развој. При многу високи дози (800 mg/kg/ден), налоксон довел до зголемен број на смртни случаи на подмладокот во непосредниот пост-партум период при дози кои предизвикуваат значителна токсичност кај мајките стаорци (на пример, губење на телесната тежина, конвулзии). Сепак, кај преживеваниот подмладок, не биле забележани дејства врз развојот или однесувањето.

Не се спроведени долгорочни студии за канцерогеност на комбинацијата оксикодон/налоксон. Канцерогеноста е оценета во 2-годишна студија со орална сонда спроведена кај стаорци Sprague-Dawley. Оксикодонот не ја зголемил инциденцата на тумори кај машки и женски стаорци при дози до 6 mg/kg/ден. Дозите биле ограничени од фармаколошките ефекти на оксикодонот поврзани со опиоидите.

За налоксон, 24-месечна студија за орална канцерогеност е спроведена кај стаорци со дози до 100 mg/kg/ден и 6-месечна студија за канцерогеност е спроведена кај глувци TgrasH2 при дози до 200 mg/kg/ден. Резултатите од двете студии покажуваат дека налоксонот не бил канцероген под овие услови.

Оксикодон и налоксон како единечни лекови покажуваат кластоген потенцијал во *in vitro* испитувањата. Сепак, слични дејства не биле забележани *in vivo*, дури и при токсични дози. Резултатите покажуваат дека мутагениот ризик од лекот Адолак кај луѓето при терапевтски концентрации може да се исклучи со соодветна сигурност.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

хидроксипропилцелулоза  
етилцелулоза  
глицерол дистеарат  
лактоза монохидрат  
талк (E553b)



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

магнезиум стеарат (E4706)

Филм-обвивка на таблетата:

поли винил алкохол

титаниум диоксид (E171)

макрогол 3350

талк (E553b)

црвен железно оксид (E172) - само во таблетите од 20 mg/10 mg

жолт железно оксид (E172) - само во таблетите од 40 mg/20 mg

## 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

## 6.3 Рок на употреба

3 години

## 6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

## 6.5 Пакување

### Таблети со продолжено ослободување од 10 mg/5 mg

Перфорирани еднодозни блистери со фолија која се отвара,наменета за заштита на децата(PVC/PVDC бела -PET/Alu foil): 30x1 таблети со продолжено ослободување, во кутија.

### Таблети со продолжено ослободување од 20 mg/10 mg

Перфорирани еднодозни блистери со фолија која се отвара,наменета за заштита на децата (PVC/PVDC бела -PET/Alu foil): 30x1 таблети со продолжено ослободување, во кутија.

### Таблети со продолжено ослободување од 40 mg/20 mg

Перфорирани еднодозни блистери со фолија која се отвара,наменета за заштита на децата(PVC/PVDC бела -PET/Alu foil): 30x1 таблети со продолжено ослободување, во кутија.

## 6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законската регулатива.

## 7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

## 8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10 mg/5 mg: 11-2042/1

20 mg/10 mg: 11-2041/1



1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

40 mg/20 mg: 11-2040/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

29.08.2018/16.2.2024

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

