

## 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.

#### **Ексципиенс со познато дејство: лактозаmonoхидрат**

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

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

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

За целосна листа на ексципиенси, 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

Кафениково 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).



### 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, лекот Адолакс 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 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 нарушуено корисното дејство на налоксон хидрохлорид врз функцијата на дебелото црево.

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

На некои пациенти кои го земаат лекот Адолакс на 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 терапија на продорни болки една доза на "лекот за брзо смирување" треба да биде приближно една ѕестина 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/налоксон 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.

### **Времетраење на употребата**

Лекот Адолакс не треба да се администрацира подолго од неопходното. Ако е потребна долготрајна терапија со оглед на природата и сериозноста на болеста, потребно е внимателно и редовно следење за да се утврди дали и во колкава мера е потребна понатамошна терапија.

Кога на пациентот повеќе не му е потребна терапија со опиоиди, препорачливо е дозата да се намалува постепено (погледнете во точка 4.4).

### **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 налоксон се покачени кај пациенти со хепатално нарушување. Концентрациите на налоксон биле засегнаги во повисока мера од концентрациите на оксикодон (погледнете во точка 5.2). Клиничкото значење на релативно високата изложеност на налоксон кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб се уште не е познато. Треба да се внимава при администрација на лекот Адолакс 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 налоксон се покачени кај пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 5.2). Концентрациите на налоксон биле засегнаги во повисока мера од концентрациите на оксикодон. Клиничкото значење на релативно високата изложеност на налоксон кај пациенти со ренално нарушување се уште не е позната. Треба да се внимава при администрација на лекот Адолакс кај пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 4.3).

### **Педијатриска популација**

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

### **Начин на употреба**

Перорална употреба.

Лекот Адолакс треба да се зема според одреденото дозирање два 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. Таблетите Адолакс мора да се голтнат цели, и тие не смеат да се делат, кршат, џвакаат или гмечат (погледнете во точка 4.4).

#### 4.3 Контраиндикиации

- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Тешка респираторна депресија со хипоксија и/или хиперкарпнија,
- 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
- Ноќна апнеа
- Коадминистрирани депресанти на ЦНС (погледнете подолу и во точка 4.5)
- Инхибитори на моноамино оксидаза (МАО, 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
- Микседема
- Хипотироидизам
- Адисонова болест (адренална кортикална инсуфицијација)
- 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 дишачкото поврзани со спиењето*

Опиоидите може да предизвикаат нарушувања на дишачкото 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 бензодијазепини 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 Адолакс 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 Адолакс може да доведе до нарушување на употребата на опиоиди (OUD). Злоупотребата или намерната погрешна употреба на лекот Адолакс 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 бензодијазепини). Кај пациентите со знаци и симптоми на OUD, треба да се земе предвид консултација со специјалист за зависности.

#### **MAO**

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

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

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

За време на долготрајна администрација, пациентот може да развие толеранција кон лекот и да му бидат потребни повисоки дози за одржување на саканиот ефект. Хроничната администрација на лекот Адолакс може да доведе до физичка зависност. Симптомите на повлекување може да се појават при нагло прекинување на терапијата. Доколку терапијата повеќе не е потребна, се препорачува дневната доза постепено да се намалува за да се избегне појавата 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 делат, кршат, цвакаат или гмечат. Делењето, кршењето, цвакањето 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 иadolесценти на возраст под 18 години. Поради тоа, неговата употреба кај деца иadolесценти 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 лекот Адолакс кај оваа популација не се препорачува.

Лекот Адолакс не се препорачува 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 администрацирани и индивидуалната состојба на пациентот, точниот временски распоред за започнување на пост-оперативен третман со лекот Адолакс зависи од внимателна проценка на ризикот и користа кај секој пациент поединечно.

Секоја злоупотреба на лекот Адолакс од страна на зависници од дрога категорично се обесхрабрува. Ако се злоупотребува парентерално, интраназално или перорално од лица зависни од опиоидни агонисти, како што се хероин, морфиум или метадон, лекот Адолакс 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).

Лекот Адолакс е составен од двојно-полимерна матрица, наменета само за перорална употреба. При скоја 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 стомачната каша.

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 Адолакс 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.

Употребата на лекот Адолакс може да предизвика позитивни резултати на допинг тестовите. Употребата на лекот Адолакс 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 малапсорција не треба да го земаат лекот Адолакс.

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

Истовремената употреба на опиоиди со седативни лекови како што се бензодијазепини 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 бензодијазепини), антидепресиви, антипсихотици, антихистаминици и антиеметици.

Лекот Адолакс мора да се администрацира со претпазливост кај пациенти кои примаат МАО или пак кои примале МАО 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, халуцинацији, 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.

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 инхибири 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-антифунгали агенси (на пр. кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол), протеаза инхибитори (на пр. ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир), циметидин и сок од грејпфрут 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 лекот Адолакс и повторна последователна титрација.

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

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 доене

##### Бременост

Не постојат податоци за употребата на лекот Адолакс кај бремени жени и за време на породувањето. Ограничните 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 Адолакс 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 монотерапија, 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 администрацира за време на породувањето, оксикодон може да предизвика респираторна депресија кај новороденчето. Лекот Адолакс треба да се користи за време на бременоста, само ако користа ги надминува можните ризици за нероденото дете или новороденчето.

##### Доене

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 лекот Адолакс 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 лекот Адолакс од страна на мајката што дои. Доенчето треба да се прекине за време на терапијата со лекот Адолакс.

##### Плодност

Нема достапни податоци во врска со плодноста.

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

Лекот Адолакс има 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 Адолакс 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 Адолакс 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**

Процената 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**

<u>MedDRA Класа на системи на органи</u>	<u>Чести</u>	<u>Помалки чести</u>	<u>Ретки</u>	<u>Непознати</u>
<u>Нарушувања на имунолошкиот систем</u>		Хиперсензитивност		
<u>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</u>	Намален апетит до губење на апетитот			
<u>Психијатриски нарушувања</u>	Инсомнија	Абнормални мисли Анксиозност  Конфузна состојба Депресија Намалено либидо Нервоза Немир	Зависност на лекот	Еуфорично расположение Халуцинацији Кошмари Агресија
<u>Нарушувања на нервниот систем</u>	Вртоглавица Главоболка Поспаност	Конвулзии <sup>1</sup> Нарушено внимание Дисгуезија Нарушен говор Синкопа Тремор Летаргија		
<u>Нарушувања на очите</u>		Визуелно нарушување		Парестезија Седација Синдром на нокти апнеа (погледнете во точка 4.4)
<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
<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 сврзнатото ткиво и коските</u>		Мускулни грчеви Мускулни тикови, Миалгија		
<u>Ренални и уринарни нарушувања</u>		Итна потреба за уринирање		Уринарна ретенција
<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	Задонемена 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>Чести</u>	<u>Помалку чести</u>	<u>Ретки</u>	<u>Непознати</u>
<u>Класа на системи на органи</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)		
<u>Нарушувања на нервниот систем</u>		Нарушена концентрација Мигрена Хипертонија Неволни мускулни контракции Хипостезија Абнормална координација		Хипералгезија
<u>Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт</u>		Оштетен слух		
<u>Васкуларни нарушувања</u>		Вазодилатација		
<u>Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања</u>		Дисфонија		Синдром на централна ноќна апнеа
<u>Гастроинтестинални нарушувања</u>	Иќање	Дисфагија Илеус Улцери на устата Стоматитис	Мелена, Крварење од гингивите	Забен кариес
<u>Хепатобилијарни нарушувања</u>				Холестаза



<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

#### **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 инсуфицијенција, чиј исход може да биде фатален.

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). Администрирајата треба да се повтори на интервали од 2-3 минути, во согласност со клиничките потреби. Исто така можно е да се администрацира 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 усочена со претходно администрираните болусни дози и со одговорот на пациентот.

Треба да се разгледа можноста за гастроична лаважа.



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

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамика

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

#### 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 ја ублажува болката преку врзување 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 мајчинот млеко.

### Биотрансформација

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 Р450. 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 излачуваат во урината и фецесот.

### Налоксон хидрохлорид

#### Апсорпција

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

### Дистрибуција

Налоксон преминува во плацентата. Не е познато дали наркозон исто така преминува и во мајчинот 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 излачува преку урината. Главните метаболити се наркозон глукuronид, 6β-наркозол и неговиот глукuronид.

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

#### Фармакокинетски/фармакодинамски односи

Фармакокинетските карактеристики на оксикодон од лекот Адолакс се еквивалентни на онис на оксикодон хидрохлорид таблетите со продолжено ослободување, администрацирани заедно со наркозон 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 наркозон се толку ниски што не е можно да се изврши фармакокинетска анализа. За да се спроведе фармакокинетска анализа се користи наркозон-3-глукuronид 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 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.  $C_{max}$  на оксикодон, во просек се зголемува до 114% (90% C.I.: 102, 127).  $C_{min}$  на оксикодон, во просек има зголемување од 128% (90% C.I.: 107, 152).

### Налоксон

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

### Налоксон-3-глукуронид

AUC<sub>t</sub> на наралоксон-3-глукуронид, во просек се зголемува до 128% (90% C.I.: 113, 147), кај постарите лица во споредба со помладите волонтери.  $C_{max}$  на наралоксон-3-глукуронид, во просек се зголемува до 127% (90% C.I.: 112, 144).  $C_{min}$  на наралоксон-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  $C_{max}$  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  $t_{1/2Z}$  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 наралоксон, 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  $C_{max}$  на наралоксон, во просек било забележано зголемување од 193% (90% CI: 115, 324), 5292% (90% CI: 3148, 8896) и 5252% (90% CI: 3124, 8830) кај испитаници со благо, умерено и тешко хепатално нарушување, соодветно, во споредба со здрави волонтери. Поради недоволната количина на достапни податоци,  $t_{1/2Z}$  и соодветниот AUC<sub>INF</sub> на наралоксон не се пресметува. Споредувањата на биорасположливоста за наралоксон се базираат на AUC<sub>t</sub> вредностите.

### Налоксон-3-глукуронид



За AUCINF на наралоксон-3-глукuronид, 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  $C_{max}$  на наралоксон-3-глукuronид, 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  $t1/2Z$  на наралоксон-3-глукuronид, 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 нарушенa 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  $t1/2Z$  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 наралоксон, 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 наралоксон 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,  $t1/2Z$  и соодветниот AUCINF на наралоксон не биле пресметани. Споредувањата на биорасположивоста за наралоксон се базираат на AUCt вредностите. Овие соодноси може да се засегнати од неможноста целосно да се карактеризираат плазматските профили на наралоксон кај здрави субјекти.

#### *Наралоксон-3-глукуронид*

За AUCINF на наралоксон-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 наралоксон-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  $t1/2Z$  на наралоксон-3-глукуронид, во просек немало значителни промени помеѓу субјектите со ренална инсуфицијенција и здравите субјекти.

### **Злоупотреба**

За да не се нарушат својствата на продолжено ослободување на таблетите со продолжено ослободување, лекот Адолакс не смее да се дели, крши, дроби или цвака, бидејќи тоа доведува до брзо ослободување на активните супстанции. Дополнително, наралоксон има побавна елиминација кога се администрацира 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/наралоксон хидрохлорид во сооднос



од 2:1 резултирала со појава на симптоми на повлекување.

### 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 инциденцата 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-партаум период при дози кои предизвикуваат значителна токсичност кај мајките стаорци (на пример, губење на телесната тежина, конвулзии). Сепак, кај преживеаниот подмладок, не биле забележани дејства врз развојот или однесувањето.

Не се спроведени долгорочни студии за канцерогеност со комбинацијата на оксикодон/налоксон или со оксикодон како единствен агенс. За налоксон, била спроведена 24-месечна студија за канцерогеност кај стаорци со дози на налоксон до 100 mg/kg/ден дадени перорално. Резултатите покажуваат дека налоксон не е канцероген во 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 Адолакс кај лутето при терапевтски концентрации може да се исклучи со соодветна сигурност.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на експириенси

#### Јадро на таблетата:

хидроксипропилцелулоза  
етилцелулоза  
глицерол дистеарат  
лактоза монохидрат  
талк (E553b)  
магнезиум стеарат (E470b)

#### Филм-обвивка на таблетата:

поли винил алкохол  
титаниум диоксид (E171)  
макрогол 3350  
талк (E553b)



црвен железо оксид (Е172) - само во таблетите од 20 mg/10 mg  
жолт железо оксид (Е172) - 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-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

## 8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10 mg/5 mg: 11-2582/2  
20 mg/10 mg: 11-12862/2  
40 mg/20 mg: 11-12863/2

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

29.08.2018

## 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2023

