

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Adolax 10 mg/5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
 Adolax 20 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
 Adolax 40 mg/20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10 mg/5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 10 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 9 mg oksikodona, in 5 mg naloksonijevega klorida v obliki 5,45 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 4,5 mg naloksona.

20 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 20 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 18 mg oksikodona, in 10 mg naloksonijevega klorida v obliki 10,9 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 9 mg naloksona.

40 mg/20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 40 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 36 mg oksikodona, in 20 mg naloksonijevega klorida v obliki 21,8 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 18 mg naloksona.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Ena 10 mg/5 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 66,45 mg laktoze (v obliki monohidrata).
 Ena 20 mg/10 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 51,78 mg laktoze (v obliki monohidrata).
 Ena 40 mg/20 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 103,55 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem (tableta)

10 mg/5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Bele, ovalne, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem z vtisnjeno oznako "10" na eni strani (velikost: 9,5 mm x 4,5 mm).

20 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Svetlo roza, ovalne, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem z vtisnjeno oznako "20" na eni strani (velikost: 9,5 mm x 4,5 mm).

40 mg/20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Rjavkasto rumene, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako "40" na eni strani (velikost: 14,0 mm x 6,0 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Huda bolečina, ki jo je mogoče ustrezno nadzorovati samo z opioidnimi analgetiki.

Simptomatsko zdravljenje druge izbire bolnikov s hudim do zelo hudim idiopatskim sindromom nemirnih nog po neuspešnem dopaminergičnem zdravljenju.

Dodan opioidni antagonist nalokson preprečuje z opioidi povzročeno zaprtje, tako da blokira vezavo oksikodona na lokalne opioidne receptorje v črevesju.

Zdravilo Adolax je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Analgezija

Analgetični učinek zdravila Adolax ustreza učinku farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo oksikodonijev klorid.

Odmerjanje moramo prilagoditi glede na intenzivnost bolečine in občutljivost posameznega bolnika. Če ni predpisano drugače, je odmerjanje tega zdravila naslednje:

Odrasli

Običajni začetni odmerek za bolnike, ki opioidov še niso prejeli, je 10 mg/5 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida vsakih 12 ur.

Na voljo so nižje jakosti zdravila, namenjene lažjemu titriranju odmerka, ko uvajamo zdravljenje z opioidi, in za prilagoditev odmerka posameznemu bolniku.

Bolniki, ki opioide že jemljejo, lahko zdravljenje glede na predhodne izkušnje z opioidi začnejo z večjimi odmerki.

Največji dnevni odmerek tega zdravila je 160 mg oksikodonijevega klorida in 80 mg naloksonijevega klorida. Največji dnevni odmerek je namenjen bolnikom, ki so prej vzdrževali stabilen dnevni odmerek in ki potrebujejo povečan odmerek. Če odmerek povečamo, je treba posebno pozornost nameniti bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic in bolnikom z blago okvaro jeter. Bolnikom, ki potrebujejo večje odmerke, lahko sočasno dodamo dodatni odmerek oksikodonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem. Pri tem moramo upoštevati največji dnevni odmerek 400 mg oksikodonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem. Pri dodatnem odmerjanju oksikodonijevega klorida se lahko zmanjša ugoden vpliv naloksonijevega klorida na delovanje črevesja.

Po ukinitvi zdravljenja s tem zdravilom, ki ji sledi prehod na drug opioid, lahko pričakujemo poslabšanje delovanja črevesja.

Nekateri bolniki, ki to zdravilo jemljejo v skladu z običajnim režimom zdravljenja, potrebujejo za zdravljenje prebijajoče bolečine "rešilne" odmerke analgetikov s takojšnjim sproščanjem. Zdravilo Adolax je formulacija s podaljšanim sproščanjem in zato ni namenjeno zdravljenju prebijajoče bolečine. Za zdravljenje prebijajoče bolečine mora enkratni "rešilni" odmerek ustrezati približno eni šestini dnevnega odmerka oksikodonijevega klorida. Če bolnik potrebuje več kot dva "rešilna" odmerka na dan, to običajno pomeni, da je treba odmerek povečati. Odmerek je treba prilagajati vsak dan ali na dva dni. Cilj prilagoditve je doseči bolniku ustrezno odmerjanje dvakrat na dan, ki bo vzdrževalo primeren protibolečinski učinek, ter v obdobju, ko bolnik potrebuje protibolečinsko zdravljenje, omogočilo čim manjšo uporabo "rešilnih" odmerkov.

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Adolax bolnik jemlje po določenem režimu odmerjanja dvakrat na dan v skladu z vnaprej določenim urnikom. Čeprav je simetrično odmerjanje (enak odmerek zjutraj in zvečer) po vnaprej določenem urniku (na 12 ur) primerno za večino bolnikov, pa je včasih glede na individualno bolečinsko stanje pri nekaterih bolnikih lahko koristno, da se zdravilo odmeri asimetrično v skladu z bolnikovim vzorcem bolečine. Na splošno velja, da moramo izbrati najmanjši odmerek, ki je še učinkovit.

Pri zdravljenju bolečine, ki ni posledica maligne bolezni, običajno zadostujejo dnevni odmerki do 40 mg/20 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida, včasih pa so potrebni tudi večji odmerki.

Za odmerke, ki niso mogoči pri tej jakosti, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Sindrom nemirnih nog (RLS - Restless legs syndrome)

Zdravilo Adolax je indicirano za bolnike, ki imajo RLS že najmanj 6 mesecev. Simptomi RLS morajo biti prisotni dnevno in čez dan (≥ 4 dni/teden). Zdravilo Adolax se mora uporabiti po predhodnem neuspešnem dopaminergičnem zdravljenju. Neuspešno dopaminergično zdravljenje je definirano kot neustrezen začetni odziv, odziv, ki sčasoma postane neustrezen, pojav avgmentacije ali nesprejemljiva toleranca kljub ustreznim odmerkom. Predhodno zdravljenje z najmanj enim dopaminergičnim zdravilom mora trajati na splošno najmanj 4 tedne. Krajše obdobje je primerno pri nesprejemljivi toleranci z dopaminergičnim zdravljenjem.

Odmerjanje je treba prilagoditi individualno glede na občutljivost bolnika.

Zdravljenje bolnikov s sindromom nemirnih nog z zdravilom Adolax mora biti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju sindroma nemirnih nog.

Če ni drugače predpisano, se zdravilo Adolax uporablja:

Odrasli

Običajen začetni odmerek je 5 mg/2,5 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida v 12-urnih intervalih.

Če je potreben večji odmerek, se priporoča titracija enkrat na teden. Povprečen dnevni odmerek v osrednji študiji je bil 20 mg/10 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida. Nekateri bolniki imajo lahko korist od večjih dnevnih odmerkov do največ 60 mg/30 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida.

Zdravilo Adolax bolnik jemlje po določenem režimu odmerjanja, dvakrat na dan, v skladu z vnaprej določenim urnikom. Čeprav simetrično odmerjanje (enak odmerek zjutraj in zvečer) po vnaprej določenem urniku (na 12 ur) ustreza večini bolnikov, pa nekaterim bolnikom, odvisno od njihovega individualnega stanja, koristi asimetrično odmerjanje, prilagojeno posameznemu bolniku. Na splošno se mora izbrati najmanjši učinkovit odmerek.

Za običajne začetne odmerke 5 mg/2,5 mg in odmerke, ki jih z zdravilom Adolax ni mogoče doseči, so na voljo druga zdravila.

Analgezija/Sindrom nemirnih nog

Starejši

PI_Text075772_4	- Updated:	Page 4 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kot pri mlajših odraslih je tudi pri tej skupini bolnikov odmerki treba prilagoditi glede na intenzivnost bolečine ali simptome RLS in občutljivost posameznega bolnika.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Klinično preskušanje je pokazalo, da se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter povečata koncentraciji oksikodona in naloksona v plazmi. Povečanje je bilo večje pri naloksonu kot pri oksikodonu (glejte poglavje 5.2). Klinična pomembnost razmeroma velike izpostavljenosti naloksonu pri bolnikih z okvaro jeter še ni znana. Pri dajanju tega zdravila bolnikom z blago okvaro jeter moramo biti previdni (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Adolax kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Klinično preskušanje je pokazalo, da se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic koncentraciji oksikodona in naloksona v plazmi povečata (glejte poglavje 5.2). Povečanje je bilo večje pri naloksonu kot pri oksikodonu. Klinična pomembnost razmeroma velike izpostavljenosti naloksonu pri bolnikih z okvaro ledvic še ni znana. Pri dajanju tega zdravila bolnikom z okvaro ledvic moramo biti previdni (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Adolax pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Določen odmerek tega zdravila bolnik jemlje dvakrat na dan v skladu z vnaprej določenim urnikom.

Tablete s podaljšanim sproščanjem se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Te tablete mora bolnik pogoltniti cele in jih ne sme prelomiti, žvečiti ali zdrobiti (glejte poglavje 4.4).

Cilji in prenehanje zdravljenja (Analgezija)

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Adolax se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja, v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenja, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z oksikodonom, je priporočljivo postopoma zmanjšati odmerek, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. V odsotnosti ustreznega nadzora bolečine je treba razmisliti o možnosti hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trajanje jemanja

Tega zdravila se ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno.

Sindrom nemirnih nog

Med zdravljenjem z zdravilom Adolax je treba bolnike klinično ovrednotiti najmanj vsake tri mesece.

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Z zdravljenjem se lahko nadaljuje, če se smatra, da je zdravilo Adolax učinkovito in da korist odtehta neželene učinke in morebitne poškodbe pri posameznih bolnikih. Pred nadaljevanjem zdravljenja RLS po enem letu je treba razmisliti o opustitvi režima odmerjanja s postopnim, približno enotedenskim zmanjševanjem odmerjanja zdravila Adolax, da ugotovimo, če je nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Adolax še vedno indicirano.

Ko bolnik terapije z opioidi ne potrebuje več, zdravljenje prekinemo s postopnim, približno enotedenskim zmanjševanjem odmerjanja. Na ta način zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- huda depresija dihanja s hipoksijo in/ali hiperkapnijo
- huda kronična obstruktivna pljučna bolezen
- pljučno srce ("*cor pulmonale*")
- huda bronhialna astma
- paralitični ileus, ki ni posledica zdravljenja z opioidi
- zmerna do huda okvara jeter

Dodatno za sindrom nemirnih nog:

- anamneza zlorabe opioidov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebno previdni moramo biti pri dajanju tega zdravila bolnikom:

- z močno oslABLjeno dihalno funkcijo,
- z apnejo med spanjem,
- ki sočasno jemljejo zaviralce centralnega živčnega sistema (glejte to poglavje spodaj in poglavje 4.5),
- ki sočasno jemljejo zaviralce monoaminoksidaze (MAO) (glejte to poglavje spodaj in poglavje 4.5),
- s toleranco, fizično odvisnostjo ali ob odtegnitvi zdravila (glejte to poglavje spodaj),
- s psihično odvisnostjo (zasvojenostjo), z nagnjenostjo k zlorabi ali z anamnezo zlorabe drog in/ali alkohola (glejte to poglavje spodaj),
- ki so starejši ali slabotni,
- s poškodbo glave, z intrakranialnimi lezijami ali povišanim intrakranialnim pritiskom, z zmanjšano ravniyo zavesti neznanega izvora,
- z epileptično motnjo ali z nagnjenjem h konvulzijam
- s hipotenzijo,
- s hipertenzijo
- s pankreatitisom,
- z blago okvarjeno jetrno funkcijo,
- z okvarjeno ledvično funkcijo,
- s paralitičnim ileusom, ki ga povzročijo opioidi
- z miksedomom,
- s hipotiroidizmom,
- z Addisonovo boleznijo (adrenokortikalna insuficienca),
- s hipertrofijo prostate,
- s toksično psihozo,
- z alkoholizmom,
- z alkoholnim delirijem,
- s holeritiazom,

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- z obstoječo boleznijo srca in ožilja

Depresija dihanja

Primarno tveganje pri prekomernem odmerjanju opioidov je depresija dihanja.

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno spalno apnejo (CSA) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za pojav odmerka odvisno CSA. Pri bolnikih pri katerih se pojavi CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Tveganje zaradi sočasne uporabe pomirjeval kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opioidov, vključno z oksikodonijevim kloridom in pomirjevali kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo ali smrt. Zaradi teh tveganj naj bo sočasno predpisovanje pomirjeval rezervirano za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče. Če se sprejme odločitev, da se predpiše zdravilo Adolax sočasno s pomirjevali, je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek in najkrajši čas zdravljenja.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome depresije dihanja in sedacije. Zaradi tega je zelo priporočljivo, da se bolnike in njihove skrbnike opozori na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci MAO

Zdravilo Adolax je treba dajati previdno bolnikom, ki jemljejo zaviralce MAO ali so jih prejeli v zadnjih dveh tednih.

Pri zdravljenju s tem zdravilom se pri bolnikih, ki imajo poleg sindroma nemirnih nog še sindrom apneje v spanju, priporoča previdnost zaradi dodatnega tveganja za depresijo dihanja. Podatki o tveganju ne obstajajo, ker bolniki s sindromom apneje v spanju niso bili vključeni v klinična preskušanja.

Previdni moramo biti pri dajanju tega zdravila bolnikom z blago okvaro jeter ali ledvic. Skrbno zdravniško spremljanje je potrebno zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Driska je lahko ena od možnih posledic zdravljenja z naloksonom.

Motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči uporabi opioidov, kot je oksikodon, se lahko razvijeta toleranca ter fizična in/ali psihična odvisnost. Ponavljajoča uporaba zdravila Adolax lahko privede do motnje uporabe opioidov (OUD - Opioid Use Disorder). Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Adolax lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. velika depresija, anksioznost in osebne motnje) v osebni anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Adolax in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljnih zdravljenjih in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

Prekinitve zdravljenja in odtegnitveni sindrom

PI_Text075772_4	- Updated:	Page 7 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dolgotrajna uporaba zdravila Adolax lahko povzroči fizično odvisnost in lahko se pojavi odtegnitveni sindrom ob nenadni prekinitvi terapije.

Če zdravljenje ni več potrebno, je priporočljivo dnevni odmerek zmanjševati postopno; na ta način preprečimo pojav odtegnitvenega sindroma (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Adolax ni primerno za zdravljenje odtegnitvenih simptomov.

Z zdravilom Adolax pri dolgotrajnem, več kot enoletnem zdravljenju RLS so omejene klinične izkušnje (glejte poglavje 4.2).

Za ohranitev lastnosti podaljšanega sproščanja morajo bolniki tablete s podaljšanim sproščanjem jemati cele in jih ne smejo prelomiti, žvečiti ali zdrobiti. Lomljenje, žvečenje ali drobljenje tablet s podaljšanim sproščanjem pred zaužitjem povzroči hitrejše sproščanje učinkovin in absorpcijo potencialno smrtnega odmerka oksikodona (glejte poglavje 4.9).

Bolniki, ki občutijo zaspanost in/ali epizodo nenadnega nastopa spanja, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Morda bo potrebno tudi zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja. Zaradi morebitnih aditivnih učinkov se priporoča previdnost, kadar bolniki v kombinaciji z zdravilom Adolax jemljejo druga sedativna zdravila (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

Sočasna uporaba alkohola in zdravila Adolax lahko okrepi neželene učinke zdravila Adolax; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Študije o varnosti in učinkovitosti zdravila Adolax pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso bile izvedene. Zato njegova uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Pri bolnikih z rakom, povezanim s karcinomo peritoneja, ali subokluzivnim sindromom pri napredovalih stadijih raka na prebavilih ali medenici ni kliničnih izkušenj. Zato uporaba tega zdravila pri tej populaciji ni priporočljiva.

Tega zdravila se ne priporoča za predoperativno uporabo ali v prvih 12–24 urah po operativnem posegu. Glede na vrsto in obseg operativnega posega, izbrani postopek anestezije, drugo sočasno zdravljenje in telesno kondicijo bolnika se čas za začetek pooperativnega zdravljenja s tem zdravilom za vsakega bolnika posebej določi na osnovi natančne ocene razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja.

Osebam, zasvojenim z drogami, zlorabo tega zdravila odločno odsvetujemo. Če zdravilo po parenteralni, intranazalni ali peroralni poti zlorablja osebe, odvisne od agonistov opioidov, npr. heroina, morfina ali metadona, predvidoma povzroča močno izražene odtegnitvene simptome – zaradi značilnega antagonističnega delovanja naloksona na opioidne receptorje – ali okrepi že obstoječe (glejte poglavje 4.9).

To zdravilo vsebuje dvojni polimerni matriks, namenjen izključno peroralni uporabi. Zloraba s parenteralnim injiciranjem sestavin tablet s podaljšanim sproščanjem (zlasti smukca) lahko povzroči lokalno nekrozo tkiva in pljučni granulom ali privede do drugih hudih, potencialno smrtnih neželenih učinkov.

Prazen matriks tablete s podaljšanim sproščanjem lahko opazimo v blatu.

Opioidi, kot je oksikodon, lahko vplivajo na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza oziroma na os spolnih žlez. Med spremembami, ki so jih opazili, so povečana raven prolaktina v serumu ter zmanjšana raven kortizola in testosterona v plazmi. Zaradi teh hormonskih sprememb se lahko

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pojavijo klinični simptomi.

Pri bolnikih z dolgotrajnim zdravljenjem z opiodi lahko prehod na zdravilo Adolax na začetku povzroči odtegnitvene simptome ali drisko.

Hiperalgizija, ki se ne odziva na nadaljnje povečevanje odmerka oksikodona, se lahko pojavi predvsem pri velikih odmerkih. Potrebno bo lahko zmanjšanje odmerka oksikodona ali zamenjava opioda.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Oksikodon lahko povzroči disfunkcijo in krče Oddijevega sfinktra, s čimer poveča tveganje za simptome v povezavi z biliarnim traktom in pankreatitis. Zato je treba oksikodon/nalokson bolnikom s pankreatitisom in boleznimi biliarnega trakta dajati previdno.

Zaradi uporabe zdravila Adolax je test pri nadzoru jemanja prepovedanih snovi v športu lahko pozitiven. Uporaba zdravila Adolax za izboljšanje psihofizičnih zmogljivosti (doping) je lahko nevarna za zdravje.

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati zdravila Adolax.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba opiodov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, koma in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki delujejo zaviralno na osrednji živčni sistem, in niso omejena samo na naslednje, so: drugi opiodi, gabapentini, kot je pregabalin, anksiolitiki, hipnotiki in pomirjevala (vključno z benzodiazepini), antidepresivi, antipsihotiki, antihistaminiki in antiemetiki.

Zdravilo Adolax je treba dajati previdno bolnikom, ki jemljejo zaviralce MAO ali so jih prejeli v zadnjih dveh tednih.

Sočasna uporaba oksikodona z zdravili, ki vplivajo na serotonin sistem, kot sta selektivni zaviralec privzema serotonina (SSRI) ali zaviralec privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), lahko povzroči serotonin toksičnost. Simptomi serotonin toksičnosti lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitiranost, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), živčno-mišične nepravilnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost, rigidnost) in/ali prebavne simptome (npr. navzea, bruhanje, driska). Pri bolnikih, ki uporabljajo ta zdravila, je oksikodon treba uporabljati previdno in morda zmanjšati njegov odmerek.

Sočasna uporaba oksikodona in antiholinergičnih zdravil ali zdravil z antiholinergičnim delovanjem (npr. triciklični antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki, mišični relaksanti, antiparkinsoniki) lahko privede do povečanih antiholinergičnih neželenih učinkov.

Alkohol lahko poveča farmakodinamične učinke zdravila Adolax; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Ob sočasni uporabi oksikodona in kumarinskih antikoagulantov so pri posameznikih opažali klinično pomembne spremembe vrednosti mednarodno umerjenega razmerja (INR ali Quickova vrednost) v obeh smereh.

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Oksikodon se primarno presnavlja preko CYP3A4 in delno preko CYP2D6 (glejte poglavje 5.2). Aktivnost teh presnovnih poti je lahko zavirna ali sprožena z različnimi sočasno uporabljenimi zdravili ali prehranskimi snovmi. Odmerke zdravila Adolax bo morda treba ustrezno prilagoditi.

Inhibitorji CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol), inhibitorji proteaz (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidin in grenivkin sok, lahko povzročijo znižanje očistka oksikodona, kar lahko povzroči povečanje koncentracije oksikodona v plazmi. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka tega zdravila in poznejša retitracija.

Induktorji CYP3A4, kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka, lahko sprožijo presnovo oksikodona in povzročijo povečanje očistka zdravila, kar se kaže v zmanjšanju koncentracije oksikodona v plazmi. Potrebna je previdnost in morda nadaljnja titracija za doseg zadostne stopnje kontrole nad simptomi.

Teoretično lahko zdravila, ki zavirajo aktivnost CYP2D6, kot so paroksetin, fluoksetin in kinidin, povzročijo znižanje očistka oksikodona, kar lahko vodi v povečanje koncentracije oksikodona v plazmi. Sočasna uporaba z inhibitorji CYP2D6 ima zanemarljiv vpliv na izločanje oksikodona in prav tako nima vpliva na farmakodinamične učinke oksikodona.

In vitro študije presnove kažejo, da med oksikodonom in naloksonom ni pričakovati nobenih klinično pomembnih interakcij.

Verjetnost pojava klinično pomembnih interakcij med paracetamolom, acetilsalicilno kislino ali naltreksonom ter kombinacijo oksikodona in naloksona v terapevtskih koncentracijah je minimalna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Adolax pri nosečnicah in med porodom ni podatkov. Omejeni podatki o uporabi oksikodona med nosečnostjo pri človeku ne kažejo na povečano tveganje za nastanek prirojenih okvar. O izpostavljenosti naloksonu pri nosečnicah ni dovolj podatkov, vendar pa je sistemska izpostavljenost nosečnic naloksonu po uporabi tega zdravila razmeroma majhna (glejte poglavje 5.2). Tako oksikodon kot nalokson prehajata skozi placento. Kombinacije oksikodona in naloksona v študijah na živalih niso uporabili (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih, v katerih so oksikodon ali nalokson uporabljali posamezno, niso pokazale teratogenih ali embriotoksičnih učinkov.

Dolgotrajna uporaba oksikodona med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome. Pri uporabi med porodom lahko oksikodon pri novorojenčku povzroči depresijo dihanja.

To zdravilo lahko med nosečnostjo uporabimo le, če so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za nerojenega otroka ali novorojenčka.

Dojenje

Oksikodon prehaja v materino mleko. Meritve so pokazale, da je razmerje med koncentracijo v mleku in plazmi 3,4: 1, zato obstaja možnost vpliva oksikodona na dojenčka. Ni znano, ali nalokson tudi prehaja v materino mleko. Vendar pa so po jemanju tega zdravila sistemske vrednosti naloksona zelo majhne (glejte poglavje 5.2). Zlasti v primeru, ko doječa mati zaužije večkratne odmerke tega zdravila, tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Adolax je treba z dojenjem prenehati.

Plodnost

PI_Text075772_4	- Updated:	Page 10 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Podatkov o vplivu oksikodona in naloksona na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Pri podganah zdravljenje z zdravilom Adolax ni vplivalo na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Adolax ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vpliv je pogostejši zlasti na začetku zdravljenja, po zvečanju odmerka ali zamenjavi zdravila ter pri sočasni uporabi tega zdravila z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema. Pri stabilnih bolnikih, ki prejemajo ustaljeni odmerki, prepoved ni nujna. Zato se morajo bolniki posvetovati z zdravnikom, ki bo določil, ali smejo voziti ali upravljati s stroji.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Adolax in občutijo zaspanost in/ali nenadne epizode spanja, je treba povedati, da ne smejo voziti ali se ukvarjati z aktivnostmi, pri katerih bi zaradi zmanjšane zbranosti pri sebi ali drugih povzročali tveganje za hudo poškodbo ali smrt (npr. upravljanje strojev), dokler takšne ponavljajoče epizode in zaspanost ne izginejo (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki pri zdravljenju bolečine

<u>Organski sistem po MedDRA</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Redki</u>	<u>Neznana pogostnost</u>
<u>Bolezni imunskega sistema</u>		preobčutljivost		
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	zmanjšanje ali izguba apetita			
<u>Psihiatrične motnje</u>	nespečnost	nenormalno razmišljanje, anksioznost, stanje zmedenosti, zmanjšan libido, depresija, živčnost, nemirnost	odvisnost od zdravila (glejte poglavje 4.4)	evforično razpoloženje, halucinacije, nočne more, agresivnost
<u>Bolezni živčevja</u>	omotica, glavobol, somnolenca	konvulzije ¹ , motnje pozornosti, disgevizija, motnje govora, sinkopa,		parestezija, sedacija

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		tremor, letargija		
<u>Očesne bolezni</u>		okvara vida		
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>	vrtočlavica			
<u>Srčne bolezni</u>		angina pectoris ² , palpitacije	tahikardija	
<u>Žilne bolezni</u>	vročinski obliv	znižan krvni tlak, zvišan krvni tlak		
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		dispneja, rinoreja, kašelj	zehanje	depresija dihanja, sindrom centralne spalne apneje
<u>Bolezni prebavil</u>	bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, suha usta, dispepsija, bruhanje, navzea, flatulenca	napihnjenost trebuha	bolezni zob	spahovanje
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>		zvišane vrednosti jetrnih encimov, žolčne kolike		
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	pruritus, kožne reakcije, hiperhidroza			
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>		mišični krči, trzanje mišic, mialgija		
<u>Bolezni sečil</u>		urgentna mikcija		zastajanje urina
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>				erektilna disfunkcija
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	astenija, utrujenost	bolečine v prsni koši, mrzlica, odtegnitveni sindrom, splošno slabo počutje, bolečine, periferni edem, žeja		
<u>Preiskave</u>		zmanjšana telesna masa	povečana telesna masa	
<u>Poškodbe in zastrupitve in</u>		poškodbe zaradi nezgod		

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<u>zapleti pri posegih</u>				
----------------------------	--	--	--	--

¹ Zlasti pri osebah z epilepsijo ali nagnjenostjo h konvulzijam.

² Zlasti pri bolnikih z anamnezo koronarne arterijske bolezni.

Za učinkovino oksikodonijev klorid so dodatno poznani naslednji neželeni učinki:

Oksikodonijev klorid lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povzroči depresijo dihanja, miozo, bronhialni spazem in spazme gladkih mišic ter zavira refleks kašlja.

<u>Organski sistem po MedDRA</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Redki</u>	<u>Neznana pogostnost</u>
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>			herpes simpleks	
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				anafilaški reakcije
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		dehidracija	povečan apetit	
<u>Psihiatrične motnje</u>	spremembe razpoloženja in osebnosti, zmanjšana aktivnost, psihomotorična hiperaktivnost	agitacija, motnje zaznavanja (npr. derealizacija),		
<u>Bolezni živčevja</u>		motnje koncentracije, migrena, hipertoničnost, nehotene mišične kontrakcije, hipestezija, motnje koordinacije		hiperalgezija
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		okvara sluha		
<u>Žilne bolezni</u>		vazodilatacija		
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		disfonija		
<u>Bolezni prebavil</u>	kolcanje	disfagija, ileus, razjede v ustih, stomatitis	melena, krvavitev iz dlesni	zobni karies
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>				holestaza, motnja delovanja Oddijevega sfinktra

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<u>Bolezni kože in podkožja</u>		suha koža	urtikarija	
<u>Bolezni sečil</u>	dizurija			
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>		hipogonadizem		amenoreja
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>		edem, toleranca na zdravilo		odtegnitveni sindrom pri novorojenčku

Neželeni učinki pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

Na spodnjem seznamu so naštetih neželeni učinki, ki so jih opazili pri oksikodonu/naloksonu v 12-tedenskem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 150 bolnikov, ki so prejeli dnevne odmerke med 10 mg/5 mg in 80 mg/40 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida, in 154 bolnikov, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki, ki so povezani z oksikodonom/naloksonom pri zdravljenju bolečine in jih niso opazili pri skupini bolnikov v RLS študiji, so bili dodani pod neznan pogostnost.

<u>Organski sistem po MedDRA</u>	<u>Zelo pogosti</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Neznana pogostnost</u>
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				preobčutljivost
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		zmanjšanje ali izguba apetita		
<u>Psihiatrične motnje</u>		nespečnost, depresija	zmanjšan libido, napadi spanja	nenormalno razmišljanje, anksioznost, stanje zmedenosti, živčnost, nemirnost, evforično razpoloženje, halucinacije, nočne more, odvisnost od zdravila, agresivnost
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, somnolenca	omotica, motnje pozornosti, tremor, parestezija	disgevizija	konvulzije ¹ , sedacija, motnje govora, sinkopa, letargija
<u>Očesne bolezni</u>		okvara vida		
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		vrtočlavičica		
<u>Srčne bolezni</u>				angina pectoris ² , palpitacije

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

				tahikardija
<u>Žilne bolezni</u>	vročinski obliv znižan krvni tlak, zvišan krvni tlak			
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>			dispneja	kašelj, rinoreja, depresija dihanja zehanje
<u>Bolezni prebavil</u>	zaprtost, navzea	bolečina v trebuhu, suha usta, bruhanje	flatulenca	napihnjenost trebuha, driska, dispepsija, spahovanje, bolezni zob
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>		zvišane vrednosti jetrnih encimov ³		žolčne kolike
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	hiperhidroza	pruritus, kožne reakcije		
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>				mišični krči, trzanje mišic, mialgija
<u>Bolezni sečil</u>				urgentna mikcija, zastajanje urina
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>			erektilna disfunkcija	
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	utrujenost	bolečine v prsni koši, mrzlica, žeja, bolečine	odtegnitveni sindrom, periferni edem	splošno slabo počutje, astenija
<u>Preiskave</u>				povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa
<u>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</u>			poškodbe zaradi nezgod	

¹ Zlasti pri osebah z epilepsijo ali nagnjenostjo h konvulzijam.

² Zlasti pri bolnikih z anamnezo koronarne arterijske bolezni.

³ Zvišane vrednosti alanin aminotransferaze in gama-glutamilttransferaze.

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča uporaba zdravila Adolax lahko povzroči odvisnost, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove individualne dejavnike tveganja, odmerek in trajanje opioidnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

Glede na anamnezo bolnika se lahko preveliko odmerjanje zdravila Adolax odraža s simptomi, ki jih sprožita bodisi oksikodon (agonist opioidnih receptorjev) bodisi nalokson (antagonist opioidnih receptorjev). Med simptome prevelikega odmerjanja oksikodona sodijo mioza, depresija dihanja, somnolenca ki se stopnjuje do stuporja, hipotonija, bradikardija in hipotenzija. V hujših primerih se lahko pojavijo koma, nekardiogeni pljučni edem in cirkulacijska odpoved, in se lahko končajo s smrtnim izidom.

Pri prevelikem odmerjanju oksikodona so opazili toksično levkoencefalopatijo.

Simptomi prevelikega odmerjanja pri samem naloksonu so malo verjetni.

Zdravljenje zastrupitve

Odtegnitvene simptome, ki so posledica prevelikega odmerjanja naloksona, moramo zdraviti simptomatsko v strogo nadzorovanem okolju.

Klinične simptome, ki kažejo na preveliko odmerjanje oksikodona, lahko zdravimo z antagonisti opioidov (npr. naloksonijev klorid 0,4–2 mg intravensko). Aplikacijo odmerka, če je treba, ponavljamo na 2 do 3 minute. Bolniku lahko dajemo tudi infuzijo 2 mg naloksonijevega klorida v 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopine glukoze 50 mg/ml (5 %) (0,004 mg/ml naloksona). Hitrost infuzije določimo glede na prej uporabljene bolusne odmerke in odziv bolnika.

Pretehtati je treba možnost izpiranja želodca.

Za zdravljenje cirkulatornega kolapsa, ki spremlja preveliko odmerjanje, moramo po potrebi uvesti podporne ukrepe (umetna ventilacija, kisik, vazopresorji in infuzije tekočin). Pri srčnem zastoju ali aritmijah sta včasih potrebni masaža srca ali defibrilacija. Po potrebi izvajamo umetno ventilacijo. Ohranjati moramo tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opioidi, opiat
 Oznaka ATC: N02AA55.

Mehanizem delovanja

PI_Text075772_4	- Updated:	Page 16 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Oksikodon in nalokson imata afiniteto za opioidne receptorje kapa, mi in delta v možganih, hrbtenjači in perifernih organih (npr. črevesju). Oksikodon deluje kot agonist opioidnih receptorjev na teh receptorjih in se veže na endogene opioidne receptorje v centralnem živčnem sistemu. Za razliko od oksikodona pa je nalokson čisti antagonist, ki deluje na vse vrste opioidnih receptorjev.

Farmakodinamični učinki

Zaradi izrazitega presnavljanja pri prvem prehodu skozi jetra je biološka uporabnost naloksona po peroralnem jemanju < 3-odstotna, zato je verjetnost pojava klinično pomembnega systemskega učinka majhna. Nalokson lokalno kompetitivno antagonistično vpliva na učinek oksikodona na opioidne receptorje v prebavilih in tako zmanjšuje motnje v delovanju črevesja, ki se običajno pojavijo pri zdravljenju z opioidi.

Klinična učinkovitost in varnost

Glede učinkov opioidov na endokrini sistem glejte poglavje 4.4. Predklinične študije kažejo različne učinke naravnih opioidov na komponente imunskega sistema. Klinični pomen teh opažanj ni znan. Ni znano, ali ima oksikodon, polysintetični opioid, podobne učinke na imunski sistem kot naravni opioidi.

Analgezija

V 12 tednov trajajoči dvojno slepi študiji z vzporednima skupinama pri 322 bolnikih z zaprtjem, kot posledico delovanja opioida, so bolniki, ki so prejeli oksikodonijev klorid/naloksonijev klorid, v povprečju imeli eno dodatno popolnoma spontano (brez odvajal) odvajanje blata v zadnjem tednu zdravljenja, v primerjavi z bolniki, ki so še naprej uporabljali podobne odmerke oksikodonijevega klorida v tabletah s podaljšanim sproščanjem ($p < 0,0001$). Uporaba odvajal v prvih štirih tednih je bila pomembno manjša v skupini, ki je prejela oksikodon/nalokson v primerjavi s skupino, ki je prejela oksikodon kot samostojno zdravilo (31 % oziroma 55 %, $p < 0,0001$). Podobne rezultate so dobili v študiji, v kateri je sodelovalo 265 bolnikov brez rakave bolezni, kjer so primerjali dnevne odmerke oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida v količinah od 60 mg/30 mg do 80 mg/40 mg z zdravljenjem z oksikodonijevim kloridom kot samostojnim zdravilom v enakem območju odmerjanja.

Sindrom nemirnih nog

V 12-tedenski, dvojno slepi, randomizirani študiji učinkovitosti je bilo zdravljenih z oksikodonijevim kloridom/naloksonijevim kloridom 150 bolnikov s hudim do zelo hudim idiopatskim sindromom nemirnih nog. Hud sindrom je definiran kot rezultat med 21 in 30 po mednarodni lestvici sindroma nemirnih nog (International Restless Leg Syndrom – IRLS) in zelo hud kot rezultat med 31 in 40. Bolniki so v celotnem obdobju zdravljenja pokazali klinično relevantno in statistično pomembno izboljšanje srednje vrednosti IRLS rezultatov v primerjavi s placebom, z zmanjšanjem vrednosti srednjega IRLS rezultata za 5,9 točk v primerjavi s placebom v 12. tednu (za bolnike, ki so prekinili sodelovanje v študiji se domneva, da je učinek podoben tistemu pri bolnikih, zdravljenih s placebom, kar je zelo konzervativen pristop). Začetek učinkovitosti je bil opažen že od prvega tedna zdravljenja. Podobni rezultati so bili opaženi pri izboljšanju resnosti simptomov RLS (merjeno z lestvico RLS-6), pri kakovosti življenja merjeno z QoL-RLS vprašalnikom (Quality of life – Restless Leg Syndrome), pri kakovosti spanja (merjeno z MOS [Medical Outcomes Study sleep scale] lestvico spanja) in pri deležu preiskovancev z remisijo bolezni glede na IRLS rezultate. Med študijo ni imel nihče potrjen primer avgmentacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Oksikodonijev klorid

Absorpcija

Oksikodon ima po peroralnem jemanju veliko absolutno biološko uporabnost, ki znaša do 87 %.

Porazdelitev

Po absorpciji se oksikodon porazdeli po vsem telesu. Približno 45 % ga je vezanega na beljakovine v plazmi. Oksikodon prehaja skozi placento in ga je mogoče zaznati v materinem mleku.

Biotransformacija

Oksikodon se presnavlja v prebavilih in v jetrih v noroksikodon in oksimorfon ter v različne glukuronidne konjugate. Noroksikodon, oksimorfon in noroksimorfon se tvorijo prek sistema citokroma P450. Kinidin zmanjšuje tvorbo oksimorfona pri človeku brez znatnega vpliva na farmakodinamiko oksikodona. Prispevek presnovkov k skupnemu farmakodinamskemu učinku je nepomemben.

Izločanje

Oksikodon in njegovi presnovki se izločajo z urinom in blatom.

Naloksonijev klorid

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je sistemska razpoložljivost naloksona zelo majhna in znaša < 3 %.

Porazdelitev

Nalokson prehaja skozi placento. Ni znano, ali nalokson prehaja tudi v materino mleko.

Biotransformacija in izločanje

Po parenteralnem dajanju znaša razpolovni čas izločanja iz plazme približno eno uro. Trajanje delovanja je odvisno od odmerka in poti dajanja; intramuskularno injiciranje ima daljši učinek kot pa intravensko dani odmerki. Nalokson se presnavlja v jetrih, izloča pa se z urinom. Najpomembnejši presnovki so naloksonijev glukuronid, 6β-naloksol in njegov glukuronid.

Kombinacija oksikodonijevega klorida in naloksonijevega klorida

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetične lastnosti oksikodona v zdravilu, ki vsebuje kombinacijo oksikodona in naloksona so enakovredne lastnostim oksikodonijevega klorida v tabletah s podaljšanim sproščanjem, ki se jih jemlje skupaj s tabletami s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo naloksonijev klorid.

Vse jakosti odmerkov kombinacije oksikodona in naloksona so zamenljive.

Po peroralnem dajanju kombinacije oksikodona in naloksona v največjem odmerku zdravim ljudem so plazemske koncentracije naloksona tako majhne, da ustrezne farmakokinetične analize ni mogoče izvesti. Za izvedbo farmakokinetične analize se kot nadomestni označevalec uporablja nalokson-3-glukuronid, saj je njegova plazemska koncentracija dovolj velika, da jo je mogoče meriti.

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Na splošno se je po zaužitju zajtrka z veliko vsebnostjo maščob biološka uporabnost oksikodona povečala za povprečno 16 %, največja plazemska koncentracija (C_{max}) pa za 30 %, v primerjavi z zaužitjem na tešče. To so ocenili kot klinično nepomembno, zato se lahko kombinacija oksikodon in nalokson tablete s podaljšanim sproščanjem jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

In vitro študije presnove zdravila so pokazale, da je pojav klinično pomembnih interakcij, ki bi vključevale kombinacijo oksikodona in naloksona, malo verjeten.

Starejši

Oksikodon

Pri starejših se je, v primerjavi z mlajšimi prostovoljci, AUC_{τ} oksikodona v povprečju povečala na 118 % (90 % IZ: 103, 135). C_{max} oksikodona se je v povprečju povečala na 114 % (90 % IZ: 102, 127). C_{min} oksikodona se je v povprečju povečala na 128 % (90 % IZ: 107, 152).

Nalokson

Pri starejših se je, v primerjavi z mlajšimi prostovoljci, AUC_{τ} naloksona v povprečju povečala na 182 % (90 % IZ: 123, 270). C_{max} naloksona se je v povprečju povečala na 173 % (90 % IZ: 107, 280). C_{min} naloksona se je v povprečju povečala na 317 % (90 % IZ: 142, 708).

Nalokson-3-glukuronid

Pri starejših se je, v primerjavi z mlajšimi prostovoljci, AUC_{τ} nalokson-3-glukuronida v povprečju povečala na 128 % (90 % IZ: 113, 147). C_{max} nalokson-3-glukuronida se je v povprečju povečala na 127 % (90 % IZ: 112, 144). C_{min} nalokson-3-glukuronida se je v povprečju povečala na 125 % (90 % IZ: 105, 148).

Bolniki z okvaro jeter

Oksikodon

AUC_{INF} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 143 % (90 % IZ: 111, 184), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 319 % (90 % IZ: 248, 411) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 310 % (90 % IZ: 241, 398). C_{max} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 120 % (90 % IZ: 99, 144), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 201 % (90 % IZ: 166, 242) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 191 % (90 % IZ: 158, 231). $T_{1/2Z}$ oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečal na 108 % (90 % IZ: 70, 146), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 176 % (90 % IZ: 138, 215) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 183 % (90 % IZ: 145, 221).

Nalokson

AUC_{τ} naloksona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 411 % (90 % IZ: 152, 1112), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 11518 % (90 % IZ: 4259, 31149) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 10666 % (90 % IZ: 3944, 28847). C_{max} naloksona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 193 % (90 % IZ: 115, 324), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 5292 % (90 % IZ: 3148, 8896) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 5252 % (90 % IZ: 3124, 8830). Zaradi pomanjkanja razpoložljivih podatkov $t_{1/2Z}$ in ustrezna AUC_{INF} za nalokson nista bila izračunana. Primerjave biološke uporabnosti za nalokson so zato opravljene na osnovi vrednosti AUC_{τ} .

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nalokson-3-glukuronid

AUC_{INF} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 157 % (90 % IZ: 89, 279), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 128 % (90 % IZ: 72, 227) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 125 % (90 % IZ: 71, 222). C_{max} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 141 % (90 % IZ: 100, 197), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 118 % (90 % IZ: 84, 166), medtem ko se je pri bolnikih s hudo okvaro jeter zmanjšala na 98 % (90 % IZ: 70, 137). t_{1/2Z} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečal na 117 % (90 % IZ: 72, 161), medtem ko se je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter zmanjšal na 77 % (90 % IZ: 32, 121) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter zmanjšal na 94 % (90 % IZ: 49, 139).

Bolniki z okvaro ledvic

Oksikodon

AUC_{INF} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 153 % (90 % IZ: 130, 182), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 166 % (90 % IZ: 140, 196) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 224 % (90 % IZ: 190, 266). C_{max} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 110 % (90 % IZ: 94, 129), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 135 % (90 % IZ: 115, 159) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 167 % (90 % IZ: 142, 196). T_{1/2Z} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečal na 149 %, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 123 % in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 142 %.

Nalokson

AUC₁ naloksona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 2850 % (90 % IZ: 369, 22042), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 3910 % (90 % IZ: 506, 30243) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 7612 % (90 % IZ: 984, 58871). C_{max} naloksona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 1076 % (90 % IZ: 154, 7502), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 858 % (90 % IZ: 123, 5981) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 1675 % (90 % IZ: 240, 11676). Zaradi pomanjkanja razpoložljivih podatkov t_{1/2Z} in ustrezna AUC_{INF} za nalokson nista bila izračunana. Primerjave biološke uporabnosti za nalokson so zato opravljene na osnovi vrednosti AUC₁. Na razmerja je lahko vplivalo to, da ni bilo mogoče natančno določiti koncentracij naloksona v plazmi zdravih posameznikov.

Nalokson-3-glukuronid

AUC_{INF} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 220 % (90 % IZ: 148, 327), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 370 % (90 % IZ: 249, 550) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 525 % (90 % IZ: 354, 781). C_{max} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 148 % (90 % IZ: 110, 197), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 202 % (90 % IZ: 151, 271) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 239 % (90 % IZ: 179, 320). Pri t_{1/2Z} nalokson-3-glukuronida med bolniki z okvaro ledvic in zdravimi posamezniki v povprečju ni bilo pomembne razlike.

Zloraba

Za zaščito lastnosti podaljšanega sproščanja, tablet zdravila Adolax ne smemo prelomiti, drobiti ali žvečiti, saj to lahko povzroči naglo sproščanje učinkovin. Pri intranazalni uporabi se nalokson izloča počasneje. Zaradi teh dveh lastnosti zloraba zdravila Adolax ne bo imela nameravanega učinka. Pri

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

podganah, ki so bile odvisne od oksikodona, je intravensko dajanje oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida v razmerju 2:1 povzročilo odtegnitvene simptome.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatkov, ki bi izhajali iz študij o škodljivih vplivih kombinacije oksikodona in naloksona na sposobnost razmnoževanja, ni.

Študije, opravljene z vsako učinkovino posebej, so pokazale, da oksikodon ni imel vpliva na plodnost in zgodnji razvoj zarodka pri podganjih samcih in samicah v odmerkih do 8 mg/kg telesne mase in ni povzročal malformacij pri podganah pri odmerkih do 8 mg/kg in pri kuncih pri odmerkih 125 mg/kg telesne mase. Vendar pa so pri kuncih, ko so pri statističnem ovrednotenju uporabljali posamezne zarodke, opazili od odmerka odvisno povečanje razlik v razvoju (povečana pogostnost pojavljanja 27. presakralnega vretenca, dodatnih parov reber). Če so te parametre statistično ovrednotili pri mladičih, je bila povečana samo pogostnost pojavljanja 27. presakralnega vretenca in samo pri skupini, ki je prejela odmerek 125 mg/kg, raven odmerkov, pri kateri so ugotovili hude farmakotoksične učinke pri brejih živalih. V študiji razvoja pred skotitvijo in po njej pri podganah F1 je bila telesna masa manjša za 6 mg/kg/dan, če so jo primerjali s telesno maso primerjalne skupine pri odmerkih, ki so povzročili zmanjšanje telesne mase matere in zmanjšano uživanje hrane (NOAEL 2 mg/kg telesne mase). Niso ugotovili niti učinkov na fizikalne, refleksološke in senzorično razvojne parametre, niti kazalcev, ki se nanašajo na obnašanje in razmnoževanje. Standardne študije škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja po peroralnem dajanju naloksona kažejo, da nalokson v velikih peroralnih odmerkih ni deloval teratogeno in/ali embriotoksično/fetotoksično in da ne vpliva na razvoj pred skotitvijo in po njej. V zelo velikih odmerkih (800 mg/kg/dan) je nalokson povzročil povečanje števila smrti mladičev v obdobju neposredno po skotitvi v odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost pri kotečih podganjih samicah (npr. zmanjšanje telesne mase, konvulzije). Vendar pa pri mladičih, ki so preživeli, niso opazili nobenih vplivov na razvoj ali vedenje.

Dolgotrajne študije kancerogenosti s kombinacijo oksikodon/nalokson niso bile opravljene. Kancerogenost so ocenili v 2-letni študiji peroralnega dajanja (gavaža), izvedeni na podganah Sprague-Dawley. Oksikodon pri odmerkih do 6 mg/kg/dan ni povečal pogostnosti tumorjev pri podganjih samcih in samicah. Odmerki so bili omejeni z opioidi povezanimi farmakološkimi učinki oksikodona.

Z naloksonom je bila pri podganah opravljena 24 mesecev trajajoča študija kancerogenosti po peroralnem dajanju v odmerkih do 100 mg/kg/dan in 6 mesecev trajajoča študija kancerogenosti pri transgenskih miših (TgrasH2) v odmerkih do 200 mg/kg/dan. Rezultati teh dveh študij nakazujejo, da v takih pogojih nalokson ni deloval kancerogeno.

Oksikodon in nalokson kot samostojni učinkovini izkazujeta klastogen potencial v *in vitro* preskušanjih. Vendar pa v *in vivo* razmerah niso ugotovili nobenih podobnih učinkov, niti pri toksičnih odmerkih. Rezultati kažejo, da je tveganje za pojav mutagenosti zaradi uporabe zdravila Adolax v terapevtskih koncentracijah pri ljudeh mogoče izključiti z zadovoljivo gotovostjo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablet:

hidroksipropilceluloza
etilceluloza
glicerildistearat
laktoza monohidrat
smukec (E553b)

PI_Text075772_4	- Updated:	Page 21 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

smukec (E553b)

rdeči železov oksid (E172) – samo v 20 mg/10 mg tabletah

rumeni železov oksid (E172) – samo v 40 mg/20 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 mg/5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Za otroke varen pretisni omot (bela PVC/PVDC-folija – papir/Al-folija): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ali 112 tablet s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Za otroke varen perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki s folijo, ki se odlepi (bela PVC/PVDC-folija – PET/Al-folija): 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 ali 112 x 1 tableta s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

20 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Za otroke varen pretisni omot (bela PVC/PVDC-folija – papir/Al-folija): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ali 112 tablet s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Za otroke varen perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki s folijo, ki se odlepi (bela PVC/PVDC-folija – PET/Al-folija): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 ali 112 x 1 tableta s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

40 mg/20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Za otroke varen pretisni omot (bela PVC/PVDC-folija – papir/Al-folija): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ali 112 tablet s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Za otroke varen perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki s folijo, ki se odlepi (bela PVC/PVDC-folija – PET/Al-folija): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 ali 112 x 1 tableta s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PI_Text075772_4	- Updated:	Page 22 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02353/001-068

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 7. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 9. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 4. 2025