

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Adolax 10 mg/5 mg
Adolax 20 mg/10 mg
Adolax 40 mg/20 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 10 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 9 mg oxykodónu a 5 mg naloxónium-chloridu vo forme 5,45 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 4,5 mg naloxónu.

20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 20 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 18 mg oxykodónu a 10 mg naloxónium-chloridu vo forme 10,9 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 9 mg naloxónu.

40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 40 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 36 mg oxykodónu a 20 mg naloxónium-chloridu vo forme 21,8 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 18 mg naloxónu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy

Každá 10 mg/5 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 66,45 mg laktózy (ako monohydrát).
Každá 20 mg/10 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 51,78 mg laktózy (ako monohydrát).
Každá 40 mg/20 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 103,55 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Biele, oválne, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s vyrytým „10“ na jednej strane tablety (rozmery: 9,5 mm x 4,5 mm).

20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Svetloružové, oválne, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s vyrytým „20“ na jednej strane tablety (rozmery: 9,5 mm x 4,5 mm).

40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Hnedastožlté, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním v tvare kapsuly s vyrytým „40“ na jednej strane tablety (rozmery: 14,0 mm x 6,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Silná bolesť, ktorá sa dá primerane zvládnuť len pomocou opioidných analgetík.

Opioidný antagonistu naloxón sa pridáva, aby pôsobil proti zápche spôsobenej opioidmi tým, že blokuje lokálne pôsobenie oxykodónu na opioidných receptoroch v črevách.

Adolax je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Analgézia

Analgetický účinok Adolaxu zodpovedá účinku oxykodónium-chloridu v liekových formách s predĺženým uvoľňovaním.

Dávkovanie sa má upraviť podľa intenzity bolesti a individuálnej citlivosti pacienta. Ak lekár neodporučí inak, tieto tablety sa majú podávať nasledovne:

Dospelí

Zvyčajná začiatková dávka u pacientov, ktorí doposiaľ neuzívali opioidy (opioid-naivní) je 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v 12-hodinových intervaloch.

Nižšie sily sú k dispozícii na uľahčenie titrácie dávky pri začatí liečby opioidmi a na úpravu individuálnej dávky.

Pacienti, ktorí už dostávajú opioidy, môžu začať vyššími dávkami, a to v závislosti od ich predchádzajúcich skúseností s opioidmi.

Maximálna denná dávka týchto tabliet je 160 mg oxykodónium-chloridu a 80 mg naloxónium-chloridu. Maximálna denná dávka je určená pacientom, ktorí boli predtým nastavení na stabilnú dennú dávku alebo ktorí potrebovali dennú dávku zvýšiť. Osobitná pozornosť musí byť venovaná pacientom s poruchou funkcie obličiek a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, v prípade, že je nutné zvýšenie dávky. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky je potrebné zvážiť podávanie dodatočného oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním v rovnakých časových intervaloch, pričom je nutné vziať do úvahy maximálnu dennú dávku 400 mg oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním. V prípade doplnujúceho dávkovania oxykodónium-chloridu môže dôjsť k narušeniu prospešného účinku naloxónium-chloridu na funkciu čriev.

Úplné ukončenie liečby týmito tabletami a následná zmena liečby na iný opioid môže spôsobiť zhoršenie funkcie čriev.

Niektorí pacienti, ktorí užívajú tieto tablety s predĺženým uvoľňovaním podľa pravidelného časového rozvrhu, vyžadujú analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako „záchrannú liečbu“ pri prelomovej bolesti. Adolax je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Pri liečbe prelomovej bolesti sa jedna dávka „záchrannej liečby“ má rovnať približne jednej šiestine ekvivalentnej dennej dávky oxykodónium-chloridu. Potreba viac ako dvoch dávok pomocnej medicíny denne je obvykle signálom, že je potrebné zvýšiť dávkovanie. Toto zvýšenie sa má robiť postupne, každý deň alebo každý druhý deň. Cieľom je stanoviť špecifickú dávku podávanú pacientovi 2-krát denne so zachovaným adekvátnym analgetickým účinkom počas celej doby liečby a minimálnou potrebou „záchrannej liečby“.

Adolax sa užíva v stanovenej dávke dvakrát denne podľa pevne určeného časového režimu. Väčšine pacientov vyhovuje symetrické podávanie lieku (v rovnakých dávkach ráno a večer) podľa pevného časového režimu (každých 12 hodín), u niektorých pacientov môže byť v závislosti od individuálnej bolesti vhodné asymetrické dávkovanie prispôbené ich modelu bolesti. Všeobecne platí, že sa má zvoliť najnižšia účinná analgetická dávka.

Pri liečbe bolesti nenádorového pôvodu obvykle postačia dávky do 40 mg oxykodónium-chloridu a 20 mg naloxónium-chloridu, ale môžu byť potrebné aj vyššie dávky.

Pre dávky nerealizovateľné týmito silami sú k dispozícii iné sily tohto lieku.

Starší pacienti

Podobne ako u mladších dospelých sa má dávkovanie upraviť podľa intenzity bolesti a individuálnej citlivosti pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klinické skúšanie preukázalo, že u pacientov s poruchou funkciou pečene sa plazmatické koncentrácie oxykodónu a naloxónu zvyšujú. Koncentrácie naloxónu sú ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu (pozri časť 5.2). Klinický význam týchto relatívne vysokých koncentrácií naloxónu u pacientov s poruchou funkcie pečene zatiaľ nie je známy. Pri podávaní týchto tabliet pacientom s miernou poruchou funkcie pečene je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene je podávanie Adolaxu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Klinické skúšanie preukázalo, že u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa plazmatické koncentrácie oxykodónu a naloxónu zvyšujú (pozri časť 5.2). Koncentrácie naloxónu sú ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu. Klinický význam týchto relatívne vysokých koncentrácií naloxónu u pacientov s poruchou funkcie obličiek zatiaľ nie je známy. Na začiatku podávania týchto tabliet pacientom s poruchou funkcie obličiek je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti a účinnosti Adolaxu u detí mladších ako 18 rokov neboli skúmané. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tieto tablety s predĺženým uvoľňovaním sa užívajú v určených dávkach dvakrát denne podľa pevne stanoveného časového režimu.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Tieto tablety sa musia prehĺtať celé, nerozlomené, nerozžuté a nerozdrvené (pozri časť 4.4).

Ciele liečby a ukončenie liečby (analgézia)

Pred začatím liečby liekom Adolax sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom na zhodnotenie potreby pokračujúcej liečby, zváženie ukončenia liečby a v prípade potreby úpravy dávkovania. Keď pacient už liečbu oxykodónom nepotrebuje, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo symptómom

z vysadenia. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

Doba používania

Tieto tablety sa nesmú podávať dlhšie, ako je to absolútne nevyhnutné.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku uvedených v časti 6.1.
- Závažná respiračná depresia spojená s hypoxiou a/alebo hyperkapniou,
- Závažné chronické obštrukčné ochorenie pľúc,
- *Cor pulmonale*,
- Závažná bronchiálna astma,
- Paralytický ileus nevyvolaný opioidmi,
- Mierna až závažná porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Je potrebná zvýšená opatrnosť pri podávaní týchto tabliet pacientom:

- so závažnou poruchou dýchacích funkcií
- so spánkovým apnoe
- súbežne užívajúcim lieky tlmiace centrálny nervový systém (pozri nižšie a časť 4.5)
- užívajúcim inhibítory monoaminoxidázy (IMAO, pozri nižšie a časť 4.5)
- s toleranciou, fyzickou závislosťou a pri vysadení lieku (pozri nižšie)
- s psychickou závislosťou (adikciou), profilom zneužívania a s anamnézou zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu (pozri nižšie)
- starším alebo oslabeným pacientom
- s poranením hlavy, intrakraniálnymi léziami alebo zvýšeným intrakraniálnym tlakom, so zníženou úrovňou vedomia nejasného pôvodu
- s epileptickou poruchou alebo predispozíciou ku kŕčom
- s hypotenziou
- s hypertenziou
- s pankreatitídou
- s miernou poruchou funkcie pečene
- s poruchou funkcie obličiek
- s paralytickým ileom indukovaným opioidmi
- s myxedémom
- s hypotyreoidizmom
- s Addisonovou chorobou (nedostatočnosť kôry nadobličiek)
- s hypertrofiou prostaty
- s toxickou psychózou
- s alkoholizmom
- s delíriom tremens
- s cholelitiázou
- s už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením

Respiračná depresia

Hlavným rizikom nadbytku opioidov je respiračná depresia.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Riziko súbežného užívania sedatív ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky:

Súbežné užívanie opioidov, vrátane oxykodónium-chloridu a sedatív ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o súbežnom predpisovaní Adolaxu a sedatív, má byť použitá najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacienti majú byť pozorne sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Adolax sa musí podávať s opatnosťou pacientom, ktorí užívajú IMAO alebo užívali IMAO v priebehu predchádzajúcich dvoch týždňov.

Opatnosť je nutná aj pri podávaní týchto tabliet pacientom s miernou poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Obzvlášť starostlivé sledovanie je nutné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Hnačka sa môže považovať za možný účinok naloxónu.

Porucha používania opiátov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opiátov, ako je oxykodón, sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť. Opakované používanie lieku Adolax môže viesť k poruche používania opiátov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opiátmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie lieku Adolax môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane porúch súvisiacich s používaním alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažnej depresie, úzkosti a porúch osobnosti).

Pred začatím liečby liekom Adolax a počas liečby sa majú dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný tiež o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov je potrebné poučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať príznaky správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o predpísanie nových). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opiátov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zväziť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Prerušenie liečby a abstinenčný syndróm

Opakované užívanie lieku Adolax môže viesť k fyzickej závislosti a po náhlom ukončení liečby sa môže objaviť abstinenčný syndróm. Pokiaľ liečba už nie je potrebná, je nutné znižovať denné dávky lieku postupne, aby sa predišlo výskytu abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

Adolax nie je vhodný na liečbu abstinenčných príznakov.

Aby sa nenarušilo predĺžené uvoľňovanie, tablety sa musia užiť celé a nesmú sa rozlomiť, rozžuť alebo rozdrviť. Prelomenie, rozžutie alebo rozdrvenie tablety spôsobí rýchlejšie uvoľnenie liečiv a možnú absorpciu fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

Pacienti, ktorí zažili somnolenciu a/alebo nástup epizódy náhleho spánku, sa musia vzdať vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov. Okrem toho je potrebné zväziť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Z dôvodu možných aditívnych účinkov sa vyžaduje pozornosť u pacientov užívajúcich iné sedatíva v kombinácii s Adolaxom (pozri časti 4.5 a 4.7).

Súbežné požívanie alkoholu a Adolaxu môže zvýšiť nežiaduce účinky Adolaxu. Súbežnému užívaniu sa treba vyhýbať.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o bezpečnosti a účinku Adolaxu u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov. Z tohto dôvodu sa užívanie neodporúča deťom a dospievajúcim do 18 rokov.

Neexistujú klinické skúsenosti u pacientov s nádorovým ochorením v spojení s peritoneálnou karcinomatózou alebo subokluzívnym syndrómom v pokročilých štádiách nádorového ochorenia tráviaceho traktu alebo panvy. Užívanie týchto tabliet sa preto takýmto pacientom neodporúča.

Užívanie týchto tabliet predoperačne alebo prvých 12 – 24 hodín po operácii sa neodporúča. Presné načasovanie a opätovné začatie pooperačnej liečby týmito tabletami je založené na posúdení rizika a prínosu u každého jednotlivého pacienta a závisí od typu a rozsahu chirurgického zákroku, zvolenej anestézie, ďalšej medikácie a individuálneho stavu pacienta.

Je nutné zabrániť akémukoľvek zneužitiu týchto tabliet drogovo závislými osobami. Ak sa tieto tablety zneužijú parenterálne, intranazálne alebo perorálne osobami závislými od agonistov opioidných receptorov ako sú heroín, morfín alebo metadón, dá sa očakávať, že sa dostavia výrazné abstinenčné príznaky – z dôvodu antagonistického účinku naloxónu na opioidných receptoroch - alebo sa ešte zintenzívnia už existujúce abstinenčné príznaky (pozri časť 4.9).

Tieto tablety sú zložené z matrice z dvoch polymérov určenej výhradne na perorálne podávanie. Dá sa očakávať, že pri zneužití tabliet s predĺženým uvoľňovaním do parenterálnej injekčnej formy môžu mať zložky lieku (hlavne mastenec) za následok nekrózu miestneho tkaniva a pľúcne granulómy, alebo môžu spôsobiť iné závažné nežiaduce účinky s možnými fatálnymi následkami.

Prázdna matrica tablety s predĺženým uvoľňovaním je viditeľná v stolici.

Opioidy ako oxykodón môžu ovplyvniť osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo hypotalamus-hypofýza-gonády. Niektoré zmeny, ktoré možno pozorovať zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu a zníženie hladiny kortizolu a testosterónu v plazme. V dôsledku týchto hormonálnych zmien môžu byť viditeľné klinické príznaky.

U pacientov dlhodobo liečených opioidmi môže prechod na Adolax na začiatku vyvolať abstinenčné príznaky alebo hnačku.

Najmä pri vysokých dávkach sa môže vyskytnúť hyperalgezia, ktorá nebude reagovať na ďalšie zvyšovanie dávky oxykodónu. Môže byť potrebné zníženie dávky oxykodónu alebo zmena opioidu.

Poruchy žlčových ciest

Oxykodón môže spôsobiť zvýšenie intrabiliárneho tlaku a spazmus v dôsledku jeho účinkov na Oddiho zvierac; preto majú byť pacienti s ochoreniami žlčových ciest počas podávania oxykodónu sledovaní kvôli zhoršeniu symptómov.

Užívanie Adolaxu môže viesť k pozitívnym výsledkom pri dopingových testoch. Užívanie Adolaxu ako dopingu predstavuje nebezpečenstvo ohrozenia zdravia.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať Adolax.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka

a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré majú tlmiaci účinok na CNS zahŕňajú okrem iných: opioidy, gabapentinoidy, ako je pregabalín, anxiolytiká, hypnotiká a sedatíva (vrátane benzodiazepínov), antidepresíva, antipsychotiká, antihistaminiká a antiemetiká.

Adolax sa musí podávať s opatrnosťou pacientom užívajúcim IMAO alebo ktorí užívali IMAO počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Súbežné podávanie oxykodónu a sérotonínových liečiv, ako sú selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI) alebo inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor*, SNRI) môže vyvolať sérotonínovú toxicitu. Príznaky sérotonínovej toxicity môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitovanosť, halucinácie, kóma), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, nestabilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť, rigidita) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nauzea, vracanie, hnačka). Pri užívaní oxykodónu je potrebná opatrnosť a u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky, bude možno potrebné zníženie dávky.

Alkohol môže zosilniť farmakodynamické účinky Adolaxu; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

Klinicky relevantné zmeny v medzinárodnom normalizovanom pomere (INR alebo výsledok Quickovho testu) oboma smermi sa pozorovali u osôb so súbežnou aplikáciou kumarínových antikoagulancií a oxykodónu.

Oxykodón sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a čiastočne prostredníctvom CYP2D6 (pozri časť 5.2). Aktivity týchto dráh môžu byť buď inhibované alebo indukované rôznymi súbežne podávanými liekmi alebo zložkami potravín. Môže byť potrebné príslušne upraviť dávky Adolaxu.

Inhibitory CYP3A4, ako sú napr. makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azolové antimykotiká (ako napr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitory proteázy (ako napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidín a grapefruitový džús môžu znížiť klírens oxykodónu čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Preto môže byť potrebné príslušne upraviť dávku týchto tabliet a následne vykonať retitraciu.

Induktory CYP3A4, ako sú rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný môžu indukovať metabolizmus oxykodónu a zvýšiť klírens lieku, čo môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií oxykodónu. Odporúča sa opatrnosť a môže byť potrebná ďalšia titrácia na dosiahnutie adekvátnej úrovne kontroly symptómov.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu CYP2D6, ako sú paroxetín, fluoxetín a chinidín, môžu teoreticky spôsobiť pokles klírensu oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií oxykodónu. Súbežné podávanie s inhibítormi CYP2D6 má nevýznamný vplyv na elimináciu oxykodónu a tiež nemá žiaden vplyv na farmakodynamické účinky oxykodónu.

Štúdie metabolizmu *in vitro* naznačujú, že medzi oxykodónom a naloxónom nemožno predpokladať klinicky relevantné interakcie.

Pravdepodobnosť klinicky relevantných interakcií medzi paracetamolom, kyselinou acetylsalicylovou alebo naltrexónom a kombináciou oxykodónu a naloxónu v terapeutických koncentráciách je minimálna.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní Adolaxu u gravidných žien a pri pôrode. Obmedzené údaje o užívaní oxykodónu počas gravidity u ľudí nepriťahujú dôkaz o zvýšení rizika vrodených chýb.

Existuje len obmedzené množstvo klinických údajov o použití naloxónu v tehotenstve. Systémová expozícia naloxónu žien po použití týchto tabliet je pomerne nízka (pozri časť 5.2). Oxykodón aj naloxón prechádzajú do placenty. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách s podávaním kombinácie oxykodónu a naloxónu (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách, pri ktorých sa podávali oxykodón a naloxón samostatne, nepreukázali žiadne teratogénne ani embryotoxické účinky.

Dlhodobé užívanie oxykodónu počas tehotenstva môže viesť k abstinenčným príznakom u novorodenca. Pokiaľ sa podáva počas pôrodu, oxykodón môže spôsobiť u novorodenca respiračnú depresiu.

Tieto tablety sa môžu užívať počas gravidity len v prípade, ak prínos preváži nad možnými rizikami pre nenarodené dieťa alebo novorodenca.

Dojčenie

Oxykodón sa vylučuje do materského mlieka. Zistený pomer koncentrácie medzi mliekom a plazmou je 3:4:1, v dôsledku čoho sú možné účinky oxykodónu na dojča. Nie je známe, či sa aj naloxón vylučuje do materského mlieka. Po užití týchto tabliet sú však systémové koncentrácie naloxónu veľmi nízke (pozri časť 5.2).

Nedá sa však vylúčiť riziko pre dojča hlavne pri opakovanom užívaní týchto tabliet dojčiacou matkou. Dojčenie sa má počas liečby Adolaxom ukončiť.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku oxykodónu a naloxónu na fertilitu ľudí. U potkanov nemala liečba oxykodónom/naloxónom žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Adolax má stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to hlavne na začiatku liečby, po zvýšení dávky, pri rotácii lieku, alebo ak sa tieto tablety kombinujú s inými liekmi tlmiacimi CNS. Pacientov stabilizovaných na špecifickej dávke nie je nutné obmedzovať. Pacienti sa však musia poradiť so svojim ošetrojúcim lekárom, či môžu viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti, ktorí sú liečení Adolaxom a zažili somnolenciu a/alebo nástup epizódy náhleho spánku, musia byť informovaní, aby sa vzdali vedenia vozidiel alebo účasti na činnostiach, pri ktorých by oslabená pozornosť mohla vystaviť ich alebo iné osoby riziku vážneho zranenia alebo smrti (napr. obsluha strojov), kým nevymiznú opakujúce sa epizódy alebo somnolencia (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Hodnotenie nežiaducich účinkov je založené na základe nasledovnej frekvencie výskytu:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky pri liečbe bolesti

<u>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>	<u>Neznáme</u>
<u>Poruchy imunitného systému</u>		Hypersenzitivita		
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	Znížená chuť do jedla alebo strata chuti do jedla			
<u>Psychické poruchy</u>	Nespavosť	Poruchy myslenia Úzkosť Stav zmätenosti Depresia Zníženie libida Nervozita Nepokoj	Závislosť od lieku (pozri časť 4.4)	Euforická nálada Halucinácie Nočné mory Agresivita
<u>Poruchy nervového systému</u>	Závrat Bolesť hlavy Somnolencia	Kŕče ¹ Zhoršená pozornosť Dysgeúzia Poruchy reči Synkopa Tremor Letargia		Parestézia Sedácia
<u>Poruchy oka</u>		Poruchy videnia		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>	Vertigo			
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>		Angina pectoris ² Palpitácie	Tachykardia	
<u>Poruchy ciev</u>	Návaly tepla	Zníženie krvného tlaku Zvýšenie krvného tlaku		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Dyspnoe Výtok z nosa Kašeľ	Zívanie	Respiračná depresia Syndróm centrálného spánkového apnoe
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	Bolesť brucha Zápcha Hnačka Sucho v ústach Dyspepsia Vracanie Nevôľnosť Plynatosť	Abdominálna distenzia	Zmeny na zuboch	Eruktácia
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>		Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov Žlčová kolika		

<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	Svrbenie Kožné reakcie Hyperhidróza			
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>		Svalové spazmy Šklbanie vo svaloch Myalgia		
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>		Častá potreba močiť ¹		Zadržiavanie moču
<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>				Poruchy erekcie
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	Asténia Únava	Bolesť na hrudi Zimnica Syndróm z vysadenia lieku Celkový pocit choroby Bolesť periférny edém Smäd		
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>		Zníženie hmotnosti	Zvýšenie hmotnosti	
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>		Náhodný úraz		

¹ najmä u pacientov s epilepsiou alebo u pacientov so sklonom ku kŕčom

² najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca v anamnéze

Pre liečivo oxykodónium-chlorid sú známe nasledovné ďalšie nežiaduce účinky:

Vzhľadom na farmakologické vlastnosti môže oxykodónium-chlorid spôsobiť respiračnú depresiu, miózu, bronchiálny spazmus a spazmy hladkého svalstva a môže potlačiť kašľový reflex.

<u>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>	<u>Neznáme</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>			<i>Herpes simplex</i>	
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Anafylaktická reakcia
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Dehydratácia	Zvýšená chuť do jedla	
<u>Psychické poruchy</u>	Zmena nálady a osobnosti Znížená aktivita Psychomotorická hyperaktivita	Agitácia Poruchy vnímania (napr. derealizácia)		

<u>Poruchy nervového systému</u>		Poruchy koncentrácie Migréna Hypertónia, Mimovoľné svalové kontrakcie Hypestézia Nezvyčajná koordinácia		Hyperalgézia
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Poruchy sluchu		
<u>Poruchy ciev</u>		Vazodilatácia		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Dysfónia		
<u>Gastrointestinálne poruchy</u>	<i>Singultus</i>	Dysfágia Ileus Tvorba vredov v ústach Stomatitída	Meléna, Krvácanie d'asien	Zubný kaz
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>				Cholestáza Dysfunkcia Oddiho zvierča
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Suchá koža	Urtikária	
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	Dyzúria			
<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>		Hypogonádizmus		Amenorea
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Opuch Tolerancia na liek		Novorodenecký abstinčný syndróm

Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku Adolax môže viesť k liekovej závislosti, dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opiátmi (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky intoxikácie

Podľa anamnézy pacienta sa predávkovanie pacienta Adolaxom môže prejavovať príznakmi, ktoré sú spôsobené buď oxykodónom (agonista opioidných receptorov) alebo naloxónom (antagonista opioidných receptorov). K príznakom predávkovania oxykodónom patria mióza, respiračná depresia, somnolencia prechádzajúca do stuporu, hypotónia, bradykardia ako aj hypotenzia. V závažnejších

prípadoch sa môže vyskytnúť kóma, nekardiogenný pľúcny edém a obehové zlyhanie s fatálnymi následkami.

Pri predávkovaní oxykodónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Symptómy predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

Liečba intoxikácie

Abstinenčné príznaky predávkovania naloxónom je nutné liečiť symptomaticky v prostredí so starostlivým odborným dohľadom.

Klinické symptómy naznačujúce predávkovanie oxykodónom sa dajú liečiť podaním opioidných antagonistov (napr. 0,4-2 mg naloxónium-chloridu intravenózne). Podanie je potrebné opakovať podľa klinickej potreby v dvoj- až trojminútových intervaloch. Tiež je možné aplikovať infúziu 2 mg naloxónium-chloridu v 500 ml 0,9% chloridu sodného alebo 5% dextrózy (0,004 mg/ml naloxónu). Rýchlosť infúzie sa má nastaviť podľa predchádzajúcich bolusových dávok a odpovede pacienta.

Zvážiť sa môže aj gastrická laváž.

V prípade potreby sa dajú použiť podporné prostriedky (umelá ventilácia, kyslík, vazopresory a infúzia tekutín) na zvládnutie obehového šoku spojeného s predávkovaním. Pri zastavení srdca alebo arytmií je nutné vykonať masáž srdca alebo defibriláciu. Ak je to potrebné, treba zabezpečiť umelú ventiláciu. Musí sa zachovať metabolizmus tekutín a elektrolytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká; opioidy; prírodné ópiové alkaloidy
ATC kód: N02AA55.

Mechanizmus účinku

Oxykodón a naloxón majú afinitu ku kappa, mí a delta opioidným receptorom v mozgu, chrbtici a v periférnych orgánoch (napr. črevo). Oxykodón pôsobí ako agonista opioidného receptora a viaže sa na endogénne receptory v CNS. Naloxón je naopak úplný antagonist pôsobiaci na všetky typy opioidných receptorov.

Farmakodynamické účinky

Z dôvodu výrazného first-pass metabolizmu je biologická dostupnosť naloxónu po perorálnom podaní < 3%, a preto je klinicky relevantný systémový účinok nepravdepodobný. Vzhľadom na lokálny konkurenčný antagonizmus účinku oxykodónu na opioidné receptory sprostredkovaný naloxónom v čreve, naloxón znižuje poruchu funkcie vyprázdňovania čreva, typickú pre liečbu opioidmi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinky opioidov na endokrinný systém, pozri časť 4.4.

Predklinické štúdie poukazujú na rôzne účinky prírodných opioidov na súčasť imunitného systému. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Taktiež nie je známe, či polosyntetický opioid oxykodón má podobné účinky na imunitný systém ako prírodné opioidy.

Analgézia

Dvanásťtýždňová paralelná skupinová dvojito zaslepená štúdia uskutočnená u 322 pacientov so zápchou spôsobenou opioidmi preukázala, že pacienti liečení kombináciou oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu mali v poslednom týždni liečby priemerne o jednu spontánnu stolicu (bez laxatív) viac v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v užívaní podobných dávok tabliet oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním ($p < 0,0001$). V skupine pacientov liečených oxykodónom a naloxónom bolo užívanie laxatív počas prvých štyroch týždňov liečby nižšie ako v skupine liečenej iba oxykodónom (31% oproti 55%, $p < 0,0001$). Podobné výsledky boli zistené v štúdiu uskutočnenej u 265 pacientov s nenádorovým ochorením, ktorí užívali denné dávky oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu 60 mg/30 mg až 80 mg/40 mg v porovnaní s pacientmi liečenými len oxykodónium-chloridom v rovnakých dávkach.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oxykodónium-chlorid

Absorpcia

Oxykodón má pri perorálnom podaní vysokú absolútnu biologickú dostupnosť až do 87%.

Distribúcia

Po absorpcii sa oxykodón distribuuje do celého tela. Približne 45% sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Oxykodón prechádza placentou a môže sa vyskytnúť v materskom mlieku.

Biotransformácia

Oxykodón sa metabolizuje v čreve a v pečeni na noroxykodón a oxymorfón a na rôzne glukuronidové konjugáty. Noroxykodón, oxymorfón a noroxymorfón sa vytvárajú cez systém cytochrómu P450. Chinidín znižuje tvorbu oxymorfónu u človeka bez podstatného ovplyvnenia farmakodynamiky oxykodónu. Vplyv metabolitov na celkový farmakodynamický účinok je nevýznamný.

Eliminácia

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom a stolicou.

Naloxónium-chlorid

Absorpcia

Naloxón má pri perorálnom podaní veľmi nízku systémovú dostupnosť <3%.

Distribúcia

Naloxón prechádza do placenty. Nie je známe, či naloxón prechádza aj do materského mlieka.

Biotransformácia a eliminácia

Po parenterálnom podaní je plazmatický polčas lieku približne 1 hodina. Doba pôsobenia závisí od dávky a cesty podania, intramuskulárna injekcia má dlhší účinok ako intravenózne dávky.

Naloxónium-chlorid sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa močom. Hlavnými metabolitmi sú naloxóniumglukuronid, 6-naloxol a jeho glukuronidy.

Kombinácia oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu (Adolax)

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Farmakokinetické vlastnosti oxykodónu v Adolaxe sú rovnaké ako vlastnosti oxykodónium-chloridu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním, podávaných spolu s tabletami s obsahom naloxónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním.

Všetky sily Adolaxu sa môžu navzájom kombinovať.

Po perorálnom podaní Adolaxu zdravým osobám v maximálnej dávke sú koncentrácie naloxónu v plazme také nízke, že nie je možné vykonať farmakokinetickú analýzu. Dá sa však uskutočniť farmakokinetická analýza naloxón-3-glukuronidu ako náhradného markeru, pretože jeho plazmatická koncentrácia je dostatočne vysoká na stanovenie.

Celkovo po raňajkách s vysokým obsahom tukov je biologická dostupnosť a maximálna plazmatická koncentrácia oxykodónu (C_{max}) približne o 16% a 30% vyššia v uvedenom poradí v porovnaní s podaním lieku nalačno. To bolo zhodnotené ako klinicky nevýznamné, a preto je užívanie Adolaxu tablety s predĺženým uvoľňovaním možné s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

In vitro štúdie metabolizmu lieku preukázali, že výskyt klinicky relevantných interakcií týkajúcich sa Adolaxu je nepravdepodobný.

Starší pacienti

Oxykodón

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC_{τ} oxykodónu zvýšila v priemere na 118% (90% I.S.: 103,135). Hodnota C_{max} oxykodónu sa zvýšila v priemere na 114% (90% I.S.: 102,127). Hodnota C_{min} oxykodónu sa zvýšila v priemere na 128% (90% I.S.: 107,152).

Naloxón

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC_{τ} naloxónu zvýšila v priemere na 182% (90% I.S.: 123,270). Hodnota C_{max} naloxónu sa zvýšila v priemere na 173% (90% I.S.: 107,280). Hodnota C_{min} naloxónu sa zvýšila v priemere na 317% (90% I.S.: 142,708).

Naloxón-3-glukuronid

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC_{τ} naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 128% (90% I.S.: 113,147). Hodnota C_{max} naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 127% (90% I.S.: 112,144). Hodnota C_{min} naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 125% (90% I.S.: 105,148).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Oxykodón

U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene sa hodnota AUC_{INF} oxykodónu zvýšila v priemere na 143% (90% I.S.: 111,184), 319% (90% I.S.: 248,411) a 310% (90% I.S.: 241,398) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 120% (90% I.S.: 99,144), 201% (90% I.S.: 166,242) a 191% (90% I.S.: 158,231) v uvedenom poradí porovnaním s mladšími dobrovoľníkmi. Hodnota $t_{1/2Z}$ oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 108% (90% I.S.: 70,146), 176% (90% I.S.: 138,215) a 183% (90% I.S.: 145,221) v uvedenom poradí porovnaním s mladšími dobrovoľníkmi.

Naloxón

U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene sa hodnota AUC_t naloxónu zvýšila v priemere na 411% (90% I.S.: 152, 1 112), 11518% (90% I.S.: 4259, 31 149) a 10 666% (90% I.S.: 3 944, 28 847) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} naloxónu sa u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 193% (90% I.S.: 115,324), 5292% (90% I.S.: 3 148, 8 896) a 5252% (90% I.S.: 3 124, 8 830) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom k nedostatočnému množstvu údajov sa $t_{1/2Z}$ a odpovedajúci AUC_{INF} naloxónu nestanovovali. Porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo taktiež založené na hodnotách AUC_t .

Naloxón-3-glukuronid

U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene sa hodnota AUC_{INF} naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 157% (90% I.S.: 89,279), 128% (90% I.S.: 72,227) a 125% (90% I.S.: 71,222) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 141% (90% I.S.: 100,197) a 118% (90% I.S.: 84,166) u pacientov s miernym, stredným poškodením pečene a u pacientov so závažným poškodením pečene sa znížila na 98% (90% I.S.: 70,137) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota $t_{1/2Z}$ naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernym poškodením pečene zvýšila v priemere na 117% (90% I.S.: 72,161) a u pacientov so stredným poškodením pečene sa znížila na 77% (90% I.S.: 32,121) respektíve na 94% (90% I.S.: 49,139) u pacientov so závažným poškodením pečene v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Oxykodón

U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek sa hodnota AUC_{INF} oxykodónu zvýšila v priemere na 153% (90% I.S.: 130,182), 166% (90% I.S.: 140,196) a 224% (90% I.S.: 190,266) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 110% (90% I.S.: 94,129), 135% (90% I.S.: 115,159) a 167% (90% I.S.: 142,196) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota $t_{1/2Z}$ sa u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 149%, 123% a 142% porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi.

Naloxón

U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek sa hodnota AUC_t naloxónu zvýšila v priemere na 2850% (90% I.S.: 369,22042), 3910% (90% I.S.: 506,30243) a 7612% (90% I.S.: 984,58871) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} naloxónu sa u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 1076% (90% I.S.: 154,7502), 858% (90% I.S.: 123,5981) a 1675% (90% I.S.: 240,11676) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom na nedostatočné množstvo údajov sa $t_{1/2Z}$ a odpovedajúci AUC_{INF} naloxónu nestanovovali. Z tohto dôvodu porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo založené na hodnotách AUC_t . Pomery mohli byť ovplyvnené nemožnosťou plne charakterizovať plazmatické profily naloxónu u zdravých jedincov.

Naloxón-3-glukuronid

U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek sa hodnota AUC_{INF} naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 220% (90% I.S.: 148,327), 370% (90% I.S.: 249,550) a 525% (90% I.S.: 354,781) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 148% (90% I.S.: 110,197), 202% (90% I.S.: 151,271) a 239% (90% I.S.: 179,320) v uvedenom poradí porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Pri hodnote $t_{1/2Z}$ naloxón-3-glukuronidu v priemere nedošlo k žiadnej významnej zmene medzi pacientmi s poškodením obličiek a zdravými jedincami.

Zneužitie

Aby sa zamedzilo narušeniu vlastností predĺženého uvoľňovania tabliet, Adolax sa nesmie drviť, lámať na kúsky ani žuť, pretože to vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv. Navyše naloxón, ak je podaný intranazálne, má pomalšiu rýchlosť eliminácie. Obe tieto vlastnosti znamenajú, že zneužitie Adolaxu nebude mať zamýšľaný účinok. U potkanov závislých od oxykodónu viedlo intravenózne podanie naloxónu v pomere 2:1 k abstinenčným príznakom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii žiadne údaje zo štúdií reprodukčnej toxicity kombinácie oxykodónu a naloxónu.

Štúdie vykonané s jednotlivými liečivami preukázali, že oxykodón v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti nemá vplyv na plodnosť samcov a samíc potkanov a na skorý vývin embrya a nespôsobil malformácie u potkanov v dávkach do 8 mg/kg a u králikov v dávkach do 125 mg/kg telesnej hmotnosti. Ak sa však na králikoch aplikovalo štatistické hodnotenie jednotlivých plodov, bol pozorovaný nárast vývinových zmien súvisiaci s dávkou (zvýšený výskyt 27 presakrálnych stavcov, páry rebier navyše).

Pri štatistickom hodnotení týchto parametrov v rámci vrhov sa zvýšil len výskyt 27 presakrálnych stavcov a to len v skupine, ktorej bola podávaná denná dávka 125 mg/kg, t.j. dávka, ktorá spôsobila silné farmakotoxické účinky u brezivých zvierat. Štúdia prenatalného a postnatalného vývinu potkanov F1 preukázala, že telesná hmotnosť potkanov, ktorým bola podávaná denná dávka 6 mg/kg, bola nižšia v porovnaní s telesnou hmotnosťou kontrolnej skupiny pri dávkach znižujúcich hmotnosť matky a príjem potravy (NOAEL, hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku 2 mg/kg telesnej hmotnosti).

Nezistil sa žiaden účinok na fyzické, reflexologické a senzorické vývinové parametre ani na ukazovatele správania a reprodukciu. Štandardné štúdie perorálnej reprodukčnej toxicity naloxónu preukázali, že vysoké perorálne dávky naloxónu neboli teratogénne ani embryo/fetotoxické a nemajú nepriaznivý vplyv na perinatálny a postnatálny vývin.

Naloxón vo veľmi vysokých dávkach (800 mg/kg/deň), ktoré vyvolali u samíc potkanov významnú toxicitu (napr. zníženie telesnej hmotnosti, kŕče), spôsobil zvýšenú úmrtnosť mláďat v období ihneď po pôrode. Na živých mláďatách však neboli pozorované žiadne účinky na vývin alebo správanie.

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie karcinogenity pri podávaní kombinácie oxykodónu/naloxónu. Karcinogenita sa hodnotila v 2-ročnej štúdií s perorálnou sondou vykonanej na potkanoch Sprague-Dawley. Oxykodón nezvyšoval výskyt nádorov u samcov a samíc potkanov v dávkach do 6 mg/kg/deň. Dávky boli obmedzené farmakologickými účinkami oxykodónu súvisiacimi s opioidmi. U naloxónu sa uskutočnila 24-mesačná štúdia perorálnej karcinogenity u potkanov za použitia dávkovania 100 mg/kg/deň a 6-mesačná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na myšiach TgrasH2 v dávkach do 200 mg/kg/deň. Výsledky týchto dvoch štúdií poukázali na nekarcinogenitu naloxónu za týchto podmienok.

Oxykodón a naloxón ako samostatné liečivá v *in vitro* štúdiách vykazujú klastogénny potenciál.

Žiadne podobné účinky však v štúdiách *in vivo* neboli zistené, a to ani pri toxických dávkach.

Výsledky naznačujú, že mutagénne riziko Adolaxu pre ľudí v terapeutických koncentráciách sa dá považovať za nepravdepodobné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hydroxypropylcelulóza

etylcelulóza

glyceroldistearát

monohydrát laktózy

mastenec (E553b)

stearát horečnatý (E470b)

Obal tablety

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350

mastenec (E553b)

červený oxid železitý (E172) – len v tabletách 20mg/10mg

žltý oxid železitý (E172) – len v tabletách 40mg/20mg

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Blister bezpečný pre deti (PVC/PVDC biely – papier/Alu fólia): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 112 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

Odlupovací perforovaný blister s jednotlivou dávkou bezpečný pre deti (PVC/PVDC biely -PET/Alu fólia): 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 alebo 112x1 tableta s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Blister bezpečný pre deti (PVC/PVDC biely – papier/Alu fólia): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 112 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

Odlupovací perforovaný blister s jednotlivou dávkou bezpečný pre deti (PVC/PVDC biely -PET/Alu fólia): 10x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 alebo 112x1 tableta s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Blister bezpečný pre deti (PVC/PVDC biely – papier/Alu fólia): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 alebo 112 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

Odlupovací perforovaný blister s jednotlivou dávkou bezpečný pre deti (PVC/PVDC biely -PET/Alu fólia): 10x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 alebo 112x1 tableta s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Adolax 10 mg/5 mg: 65/0106/17-S
Adolax 20 mg/10 mg: 65/0107/17-S
Adolax 40 mg/20 mg: 65/0108/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. apríla 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).