

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Armoneve 5 mg/2,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Armoneve 10 mg/5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Armoneve 20 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Armoneve 40 mg/20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 4,5 mg oksikodona in 2,5 mg naloksonijevega klorida v obliki 2,73 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 2,25 mg naloksona.

Armoneve 10 mg/5 mg

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.

Armoneve 20 mg/10 mg

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.

Armoneve 40 mg/20 mg

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.

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 71,8 mg laktoze monohidrata.

Armoneve 10 mg/5 mg

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 64,3 mg laktoze monohidrata.

Armoneve 20 mg/10 mg

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 54,5 mg laktoze monohidrata.

Armoneve 40 mg/20 mg

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 109,0 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Modre tablete v obliki kapsule, z nominalno dolžino 9,5 mm in s filmsko oblogo, z vtisnjeno oznako OXN na eni strani in 5 na drugi strani.

Armoneve 10 mg/5 mg

Bele tablete, v obliki kapsule, z nominalno dolžino 9,5 mm in s filmsko oblogo, z vtisnjeno oznako OXN na eni strani in 10 na drugi strani.

Armoneve 20 mg/10 mg

Rožnate tablete, v obliki kapsule, z nominalno dolžino 9,5 mm in s filmsko oblogo, z vtisnjeno oznako OXN na eni strani in 20 na drugi strani.

Armoneve 40 mg/20 mg

Rumene tablete, v obliki kapsule, z nominalno dolžino 14 mm in s filmsko oblogo, z vtisnjeno oznako OXN na eni strani in 40 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Huda bolečina, ki jo je mogoče 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 opiodi povzročeno zaprtje, tako da blokira vezavo oksikodona na lokalne opioidne receptorje v črevesju.

Zdravilo Armoneve je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Analgezija

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

Odmerjanje moramo prilagoditi glede na intenzivnost bolečine in občutljivost posameznega bolnika.

Zdravilo Armoneve se uporablja na naslednji način:

Odrasli

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

Nižje jakosti so namenjene lažjemu titriranju odmerka, ko uvajamo zdravljenje z opiodi in za prilagoditev odmerka posameznemu bolniku.

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

Največji dnevni odmerek je 160 mg oksikodonijevega klorida in 80 mg naloksonijevega klorida. Največji dnevni odmerek je namenjen bolnikom, ki so prej vzdrževali stabilen dnevni odmerek tega zdravila 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 z zdravilom Armoneve, ki mu sledi prehod na drug opioid, lahko pričakujemo poslabšanje delovanja črevesja.

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravilo Armoneve v skladu z običajnim režimom zdravljenja, potrebujejo za zdravljenje prebijajoče bolečine "rešilne" odmerke analgetikov s takojšnjim sproščanjem. Zdravilo Armoneve 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, običajno pomeni, da je treba odmerek povečati. Prilagoditev odmerka moramo izvajati postopoma, na 1–2 dni po 5 mg/2,5 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida dvakrat na dan ali, kjer je potrebno, 2,5 mg/1,25 mg ali 10 mg/5 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida, dokler ne dosežemo stabilnega odmerka. 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. Kadar uporabimo 2,5 mg/1,25 mg tablete moramo upoštevati nekoliko povečano (popraviti odmerek) največjo koncentracijo v plazmi.

Zdravilo Armoneve 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 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 večji odmerki.

Za odmerke, ki jih s to jakostjo ni mogoče doseči, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Sindrom nemirnih nog (RLS - Restless legs syndrome)

Zdravilo Armoneve je indicirano za bolnike, ki imajo RLS že najmanj 6 mesecev. Simptomi RLS morajo biti prisotni dnevno in čez dan (≥ 4 dni/teden). Zdravilo Armoneve 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 Armoneve mora biti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju sindroma nemirnih nog.

Zdravilo Armoneve se uporablja sledeče:

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 Armoneve 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 odmerke, ki jih s to jakostjo ni mogoče doseči, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Analgezija/Sindrom nemirnih nog

Posebne populacije

Starejši bolniki

Kot pri mlajših odraslih je tudi pri tej skupini bolnikov odmerek 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 zdravila Armoneve bolnikom z blago okvaro jeter moramo biti previdni (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Armoneve 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 zdravila Armoneve bolnikom z okvaro ledvic moramo biti previdni (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Armoneve pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še niso dokazali. Na voljo ni nobenih podatkov.

Način uporabe

peroralna uporaba

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

Tablete s podaljšanim sproščanjem je treba jemati z zadostno količino tekočine, s hrano ali brez nje. Tablete mora bolnik pogoltniti cele in jih ne sme prelomiti, žvečiti ali zdrobiti (glejte poglavje 4.4).

Trajanje jemanja

Zdravila Armoneve se ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno. Če je zaradi narave in resnosti obolenja potrebno dolgotrajno zdravljenje, je treba bolnika skrbno in redno spremljati, da ugotovimo, ali je nadaljevanje zdravljenja potrebno in v kolikšnem obsegu.

Analgezija

Ko bolnik zdravljenja z opioidi ne potrebuje več, je priporočljivo zdravilo postopoma ukiniti (glejte poglavje 4.4).

Sindrom nemirnih nog

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

Z zdravljenjem se lahko nadaljuje, če se smatra, da je zdravilo Armoneve 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 Armoneve, da ugotovimo, če je nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Armoneve 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 opiodi
- z miksedemom,
- s hipotiroidizmom,
- z Addisonovo boleznijo (adrenokortikalna insuficienca),
- s hipertrofijo prostate,
- s toksično psihozo,
- z alkoholizmom,
- z alkoholnim delirijem,
- s holelitiazo,
- z obstoječo boleznijo srca in ožilja

Depresija dihanja

Primarno tveganje pri prekomernem odmerjanju opiodov je depresija dihanja.

S spanjem povezane motnje dihanja

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

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

Sočasna uporaba opiodov, 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 Armoneve sočasno s pomirjevali, je treba uporabiti najmanjši 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 Armoneve 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.

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

Driska je lahko ena od možnih posledic zdravljenja z naloksonom.

Toleranca, fizična odvisnost in odtegnitev zdravila

Med dolgotrajnim jemanjem se lahko pri bolniku razvije toleranca na zdravilo, zato bo morda za vzdrževanje zaželenega učinka treba povečati odmerek. Kronično jemanje zdravila Armoneve lahko povzroči telesno odvisnost. Nenadna prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene simptome. Če zdravljenje s tem zdravilom ni več potrebno, je priporočljivo dnevni odmerek zmanjševati postopno; na ta način preprečimo pojav odtegnitvenega sindroma (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Armoneve ni primerno za zdravljenje odtegnitvenih simptomov.

Z zdravilom Armoneve pri dolgotrajnem, več kot enoletnem zdravljenju RLS ni kliničnih izkušenj (glejte poglavje 4.2).

Psihična odvisnost (zasvojenost), profil zlorabe in anamneza zlorabe drog in/ali alkohola

Uporaba opioidnih analgetikov, kamor sodi tudi zdravilo Armoneve, lahko povzroči psihično odvisnost (zasvojenost). To zdravilo moramo še posebej previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola in drog. Profil zlorabe je pri samem oksikodonu podoben drugim močnim opioidnim agonistom.

Da tabletam ohranimo lastnost podaljšanega sproščanja, jih je treba jemati cele in se jih ne sme 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, pri katerih se je že pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega spanca, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Poleg tega je treba pri njih razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Zaradi možnosti aditivnih učinkov je potrebna previdnost, kadar bolniki jemljejo druga sedativna zdravila v kombinaciji z zdravilom Armoneve (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

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

Pri bolnikih z rakavim obolenjem, povezanim s karcinomo peritoneja, ali pri bolnikih s subokluzivnim sindromom v napredovalih stadijih raka prebavil in medenice še ni kliničnih izkušenj. Zato uporaba zdravila Armoneve pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Zdravila Armoneve 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 posameznega bolnika se čas za začetek po-operacijskega zdravljenja z zdravilom Armoneve za vsakega bolnika posebej določi na osnovi natančne ocene razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja.

Osebam, zasvojenim z mamili, zlorabo zdravila Armoneve odločno odsvetujemo.

Če zdravilo Armoneve po parenteralni, intranazalni ali peroralni poti zlorablajo osebe, odvisne od agonistov opioidov, npr. heroina, morfina ali metadona, le-to predvidoma povzroči močno izražene odtegnitvene simptome – zaradi značilnega antagonističnega delovanja naloksona na opioidne receptorje – ali okrepi že obstoječe (glejte poglavje 4.9).

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 pojavijo klinični simptomi.

Pri bolnikih z dolgotrajnim zdravljenjem z opioidi lahko prehod na zdravilo Armoneve 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 opioida.

Tablete s podaljšanim sproščanjem vsebujejo dvojni polimerni matriks, namenjen izključno peroralni uporabi. Zloraba sestavin tablet s podaljšanim sproščanjem (zlasti smukca) za parenteralno injiciranje lahko povzroči lokalno nekrozo tkiva in pljučni granulom ali pa druge resne in potencialno smrtno nevarne neželene učinke.

Prazen matriks tablete s podaljšanim sproščanjem lahko opazimo v blatu.
Uporaba zdravila Armoneve lahko povzroči pozitiven rezultat dopinških testov.
Uporaba zdravila Armoneve za izboljšanje psihofizičnih zmogljivosti (doping) je lahko nevarna za zdravje.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi povečanega zaviralnega učinka na centralni živčni sistem sočasna uporaba opioidov in pomirjeval kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja mora biti omejeno (glejte poglavje 4.4).

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

Zdravilo Armoneve 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 serotonininski sistem, kot sta selektivni zaviralec privzema serotonina (SSRI) ali zaviralec privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), lahko povzroči serotoninško toksičnost. Simptomi serotoninške 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.

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

Ko so se sočasno uporabljali oksikodon in kumarinski antikoagulanti, so pri posameznikih opažali klinično pomembne spremembe vrednosti INR (INR – "*International Normalized Ratio*" mednarodno umerjeno razmerje) (INR ali Quickova vrednost) v obeh smereh.

Oksikodon se primarno presnavlja preko CYP3A4 in delno preko CYP2D6 (Glejte poglavje 5.2). Aktivnost teh presnovnih poti je lahko zavrta ali sprožena z različnimi sočasno uporabljenimi zdravili ali prehranskimi snovmi. Odmerke zdravila Armoneve bo morda potrebno prilagoditi.

Inhibitorji CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitorji proteaz (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakinavir), cimetidin in grenivkin sok, lahko povzročijo znižanje očistka oksikodona, kar lahko povzroči povečanje koncentracije oksikodona v plazmi. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Armoneve 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 nadaljna titracija za doseg zadostne stopnje kontrole nad simptomom.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Armoneve 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 uporabi naloksone pri nosečnicah ni dovolj podatkov, vendar pa je sistemska izpostavljenost nosečnic naloksonu po uporabi zdravila Armoneve razmeroma nizka (glejte poglavje 5.2). Tako oksikodon kot nalokson prehajata skozi placento. Kombinacije oksikodona in naloksone 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.

Zdravilo Armoneve 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 zdravila Armoneve sistemske vrednosti naloksone zelo majhne (glejte poglavje 5.2).

Zlasti v primeru, ko doječa mati zaužije večkratne odmerke zdravila Armoneve, tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Armoneve je treba z dojenjem prenehati.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Armoneve ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vpliv je možen zlasti na začetku zdravljenja, po zvečanju odmerka ali zamenjavi zdravila ter pri sočasni uporabi zdravila Armoneve z drugimi zdravili, ki zavirajo centralni živčni sistem. Pri stabilnih bolnikih, ki prejemajo ustaljeni odmerek, prepoved ni nujna. Zato se morajo bolniki posvetovati z zdravnikom, ki bo določil, če smejo voziti ali upravljati s stroji.

Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Armoneve in pri katerih se je že pojavila somnolenca in/ali epizode nenadnega spanca, je treba obvestiti, da ne smejo voziti ali se ukvarjati z dejavnostmi, kjer bi zmanjšana budnost lahko povzročila resne poškodbe ali smrt bolnika ali drugih (na primer pri upravljanju strojev), dokler tovrstne ponavljajoče epizode in somnolenca 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 ($< 1/10.000$)
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Neželeni učinki pri zdravljenju bolečine

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšanje ali izguba apetita

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost

Občasni: nenormalno razmišljanje, anksioznost, zmedenost, depresija, zmanjšan libido, živčnost, nemirnost

Redki: odvisnost od zdravila (glejte poglavje 4.4)

Neznana: evforično razpoloženje, halucinacije, nočne more, agresija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, glavobol, somnolenca

Občasni: konvulzije (zlasti pri osebah z epileptičnimi motnjami ali nagnjenostjo h konvulzijam), motnje pozornosti, disgevizija, motnje govora, sinkopa, tremor, letargija

Neznana: parestezija, sedacija, sindrom apneje med spanjem (glejte poglavje 4.4)

Očesne bolezni

Občasni: okvara vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: vrtoglavica

Srčne bolezni

Občasni: angina pektoris (zlasti pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij v anamnezi), palpitacije

Redki: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: vročinski obliv

Občasni: znižanje krvnega tlaka, zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, rinoreja, kašelj

Redki: zehanje

Neznana: depresija dihanja

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, suha usta, dispepsija, bruhanje, navzea, flatulenca
Občasni: abdominalna distenzija
Redki: težave z zobmi
Neznana: eruktacija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane vrednosti jetrnih encimov, žolčna kolika

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: pruritus, kožne reakcije, hiperhidroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišični spazmi, trzanje mišic, mialgija

Bolezni sečil

Občasni: urinarna urgenca

Neznana: zastajanje urina

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, utrujenost

Občasni: bolečine v prsih, mrzlica, odtegnitveni sindrom, slabo počutje, bolečina, periferni edem, žeja

Preiskave

Občasni: izguba telesne mase

Redki: povečanje telesne mase

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

Občasni: poškodbe zaradi nezgod

Za učinkovino oksikodonijev klorid so znani še naslednji dodatni neželeni učinki:

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

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: herpes simpleks

Bolezni imunskega sistema

Neznana: anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: dehidracija

Redki: povečan apetit

Psihiatrične motnje

Pogosti: spremembe razpoloženja in osebnosti, zmanjšana aktivnost, psihomotorična hiperaktivnost

Občasni: agitacija, motnje zaznavanja (npr. izguba občutka za realnost)

Bolezni živčevja

Občasni: motnje koncentracije, migrena, hipertonijska, nehotene mišične kontrakcije, hipoestezija, motnje koordinacije

Neznana: hiperalgezija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: okvara sluha

Žilne bolezni

Občasni: vazodilatacija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: disfonija

Bolezni prebavil

Pogosti: kolcanje

Občasni: disfagija, ileus, ulceracija ust, stomatitis

Redki: melena, krvavenje dlesni

Neznana: zobni karies

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: holestaza

Bolezni kože in podkožja

Občasni: suha koža

Redki: urtikarija

Bolezni sečil

Pogosti: dizurija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: hipogonadizem

Neznana: amenoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: edem, toleranca na zdravilo

Neznana: odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih

Neželeni učinki pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

Na spodnjem seznamu so naštetih neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravlilu Armoneve v 12-tedenskem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključeval 150 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Armoneve v dnevni odmerki 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 zdravilom Armoneve pri zdravljenju bolečine in jih niso opazili pri skupini bolnikov v RLS študiji, so bili dodani kot neznana pogostnost.

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšanje ali izguba apetita

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost, depresija

Občasni: zmanjšan libido, napadi spanja

Neznana: nenormalno razmišljanje, anksioznost, zmedenost, živčnost, nemirnost, evforično razpoloženje, halucinacije, nočne more, odvisnost od zdravila, agresija

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol, somnolenca
Pogosti: omotica, motnje pozornosti, tremor, parestezija
Občasni: disgevizija
Neznana: konvulzije (zlasti pri osebah z epileptičnimi motnjami ali nagnjenostjo h konvulzijam), sedacija, motnje govora, sinkopa, letargija

Očesne bolezni

Pogosti: okvara vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: vrtoglavica

Srčne bolezni

Neznana: angina pectoris (zlasti pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij v anamnezi), palpitacije, tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: vročinski obliv, znižanje krvnega tlaka, zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja
Neznana: kašelj, rinoreja, depresija dihanja, zehanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: zaprtost, navzea
Pogosti: bolečina v trebuhu, suha usta, bruhanje
Občasni: flatulenca
Neznana: abdominalna distenzija, driska, dispepsija, eruktacija, težave z zobmi

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: povečane vrednosti jetrnih encimov (povečanje alanin aminotransferaze, povečanje gama-glutamilttransferaze)
Neznana: žolčna kolika

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: hiperhidroza
Pogosti: pruritus, kožne reakcije

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana: mišični spazmi, trzanje mišic, mialgija

Bolezni sečil

Neznana: urinarna urgenca, zastajanje urina

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost
Pogosti: bolečine v prsih, mrzlica, žeja, bolečina
Občasni: odtegnitveni sindrom, periferni edem
Neznana: slabo počutje, astenija

Preiskave

Neznana: izguba telesne mase, povečanje telesne mase

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

Občasni: poškodbe zaradi nezgod

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 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 Arnoneve 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 do stuporja, hipotonija, bradikardija in hipotenzija. V hujših primerih se lahko pojavijo koma, nekardiogeni pljučni edem in cirkulacijska odpoved s smrtnim izidom.

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 po potrebi 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 raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %) (0,004 mg/ml naloksona). Hitrost infuzije določimo glede na prej uporabljene bolusne odmerke in odziv bolnika.

Včasih je treba pretehtati možnost izpiranja želodca.

Za zdravljenje cirkulacijskega šoka, 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; Opiati
Oznaka ATC: N02AA55

Mehanizem delovanja

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 z opioidi povzročene motnje v delovanju črevesja.

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 ugotovitev ni poznan. Ni znano, ali ima oksikodon, polsintetski 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 oksikodonijega 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 oksikodonijevga klorida/naloksonijevga 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 Syndrome – 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

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, ne da bi znatneje vplival 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 v 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 oksikodonijev klorid/naloksonijev klorid

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetične lastnosti oksikodona v zdravilu Armoneve 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 zdravila Armoneve so medsebojno zamenljive.

Po peroralnem dajanju zdravila Armoneve v največjem odmerku zdravim ljudem so plazemske koncentracije naloksona tako majhne, da 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.

Na splošno sta se po zaužitju zajtrka z veliko vsebnostjo maščob biološka uporabnost in največja plazemska koncentracija (C_{max}) oksikodona povečali za povprečno 16 % oziroma 30 % v primerjavi z zaužitjem na tešče. To so ocenili kot klinično nepomembno, zato se lahko zdravilo Armoneve 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 medsebojnih delovanj, ki bi vključevala zdravilo Armoneve, malo verjeten.

Starejši bolniki

Oksikodon

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

Nalokson

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

Nalokson-3-glukuronid

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

Bolniki z okvaro jeter

Oksikodon

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

Nalokson

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

Nalokson-3-glukuronid

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

Bolniki z okvaro ledvic

Oksikodon

Pri oksikodonu se je AUC_{INF} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 153 % (90 % IZ: 130, 182), 166 % (90 % C.I: 140, 196) oziroma 224 % (90 % IZ: 190, 266). Pri oksikodonu se je C_{max} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 110 % (90 % IZ: 94,

129), 135 % (90 % IZ: 115, 159) oziroma 167 % (90 % IZ: 142, 196). Pri oksikodonu se je $t_{1/2Z}$ pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečal na 149 %, 123 % in 142 %.

Nalokson

Pri naloksonu se je AUC_t pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 2850 % (90 % IZ: 369, 22042), 3910 % (90 % IZ: 506, 30243) oziroma 7612 % (90 % IZ: 984, 58871). Pri naloksonu se je C_{max} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 1076 % (90 % IZ: 154, 7502), 858 % (90 % IZ: 123, 5981) oziroma 1675 % (90 % IZ: 240, 11676). Zaradi pomanjkanja 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_r. Na razmerja je lahko vplivalo to, da ni bilo mogoče natančno določiti koncentracij naloksona v plazmi zdravih posameznikov.

Nalokson-3-glukuronid

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

Zloraba

Za zaščito lastnosti podaljšanega sproščanja tablet s podaljšanim sproščanjem 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 Armoneve ne bo imela nameravanega učinka. Pri 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, opažali 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 toksično delovanje pri kotečih podganjih samicah (npr. zmanjševanje 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 samecih 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* preizkušanjih. 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 Arnoneve v terapevtskih koncentracijah pri ljudeh mogoče izključiti z zadovoljivo gotovostjo.

6. FARMACEVTSKE LASTNOSTI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Arnoneve 5 mg/2,5 mg

Jedro tablete:

hidroksilpropilceluloza
etilceluloza
stearilalkohol
laktoza monohidrat
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
briljantno modro FCF (E133)

Arnoneve 10 mg/5 mg

Jedro tablete:

povidon K30
etilceluloza
stearilalkohol
laktoza monohidrat
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec

Arnoneve 20 mg/10 mg

Jedro tablete:

povidon K30
etilceluloza

stearilalkohol
laktoza monohidrat
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rdeči železov oksid (E172)

Armoneve 40 mg/20 mg

Jedro tablete:

povidon K30
etilceluloza
stearilalkohol
laktoza monohidrat
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 3 leta

Plastenke: 2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varni pretisni omoti iz PVC/aluminija

Pakiranja: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ali 100 tablet s podaljšanim sproščanjem

Bolnišnično pakiranje: 100 (10 x 10) tablet s podaljšanim sproščanjem

Plastenke iz HDPE s PP zaporko, varno za otroke.

Pakiranje: 100 tablet s podaljšanim sproščanjem

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mundipharma Gesellschaft m. b. H.
Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15
1100 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02418/012-023
H/18/02418/024-035
H/18/02418/047-058
H/18/02418/070-081

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 1. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 26. 8. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 12. 2022