

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Armoneve 5 mg/2,5 mg depottabletter

Armoneve 10 mg/5 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Varje depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,5 mg oxikodon och 2,5 mg naloxonhydroklorid som 2,73 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 2,25 mg naloxon.

Armoneve 10 mg/5 mg

Varje depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon och 5 mg naloxonhydroklorid som 5,45 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 4,5 mg naloxon.

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 71,8 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Armoneve 10 mg/5 mg

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 64,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Blå kapselformade tabletter med en längd på 9,5 mm och med filmdragering, märkta med "OXN" på ena sidan och "5" på den andra.

Armoneve 10 mg/5 mg

Vita kapselformade tabletter med en längd på 9,5 mm och med filmdragering, märkta med "OXN" på ena sidan och "10" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt.

Andra linjens symtomatisk behandling av svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs syndrom (RLS) när dopaminerg terapi inte haft effekt.

Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt i tarmen blockeras.

Armoneve är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Smärtlindring

Den analgetiska effekten för Armoneve är likvärdig med depotformuleringar av oxikodonhydroklorid.

Doseringen ska anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos varje enskild patient.

Armoneve bör administreras enligt följande:

Vuxna

Den vanliga startdosen för en patient som inte tidigare har behandlats med opioider är 10 mg/5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid var 12:e timme.

Lägre doser finns tillgängliga för att förenkla dositering när man initierar opioidbehandling och vid individuell dosjustering.

Patienter som redan får opioider kan starta med högre doser beroende på deras tidigare erfarenhet av opioider.

Den högsta dagliga dosen för Armoneve är 160 mg oxikodonhydroklorid och 80 mg naloxonhydroklorid. Den högsta dagliga dosen rekommenderas endast till patienter som tidigare fått en stabil daglig dos och som har behov av en ökad dos. Särskild försiktighet bör iaktas om man överväger dosökning hos patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter som behöver högre doser bör få extra oxikodonhydroklorid i depotform med samma tidsintervall, med hänsyn tagen till att den högsta dagliga dosen är 400 mg oxikodonhydroklorid i depotform. Vid dosering med extra oxikodonhydroklorid kan den fördelaktiga effekten som naloxonhydroklorid har på tarmfunktion försämrats.

Vid avslut av behandling med Armoneve på grund av byte till annan opioid kan man förvänta sig en försämring i tarmfunktionen.

Vissa patienter som tar Armoneve enligt ett regelbundet tidsschema kan behöva analgetika med omedelbar frisättning som akutmedicin vid smärtgenombrott. Armoneve är en depottablett och därför inte avsedd för behandling av smärtgenombrott. Vid behandling av smärtgenombrott ska en enskild dos akutmedicin ges, motsvarande ungefär en sjättedel av den dagliga dosen av oxikodonhydroklorid. Om det behövs mer än två "akutinsatser" per dag är detta normalt en indikation på att dosen behöver justeras uppåt. Denna justering bör göras varje eller varannan dag i steg av 5 mg/2,5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid två gånger dagligen, eller vid behov 2,5 mg/1,25 mg eller 10 mg/5 mg, oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid tills en stabil dos har nåtts. Syftet är att hitta en patientspecifik dos för administrering två gånger dagligen som ger tillräcklig smärtlindring och minimerar användningen av akutmedicin under den tid som smärtbehandlingen behövs. Något förhöjd (doskorrigerad) maximal plasmakoncentration bör beaktas när 2,5 mg/1,25 mg tabletten används.

Armoneve tas vid den fastställda doseringen två gånger dagligen enligt ett bestämt tidsschema. Även om symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) enligt ett bestämt tidsschema (var 12:e timme) passar merparten av patienterna, kan vissa patienter, beroende på den individuella smärtsituationen, ha nytta av asymmetrisk dosering som är skräddarsydd efter deras smärtmönster. I allmänhet ska den lägsta effektiva smärtlindrande dosen väljas.

Vid behandling av icke-malign smärta är dagliga doser på upp till 40 mg/20 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid normalt tillräckliga, men högre doser kan behövas.

För doser som inte är möjliga/genomförbara med denna styrka, finns andra styrkor tillgängliga.

Restless legs-syndrom

Armoneve är indicerat till patienter som lider av restless legs syndrom (RLS) sedan minst 6 månader. RLS symptomen bör föreligga dagligen och under dagtid (≥ 4 dagar/vecka). Armoneve ska användas efter misslyckande av tidigare dopaminbehandling, vilket definieras som otillräcklig initial effekt, en effekt som har blivit otillräcklig med tiden, förekomst av symtomförstärkning (augmentation) eller oacceptabel tolerabilitet trots adekvata doser. Tidigare behandling med minst ett dopaminergt läkemedel ska ha pågått under i allmänhet 4 veckor. En kortare period kan vara acceptabel i händelse av oacceptabel tolerabilitet under dopaminerg behandling.

Doseringen ska anpassas till känsligheten hos varje enskild patient.

Behandling av patienter med RLS bör ske under uppsikt av en läkare med erfarenhet av behandling av RLS.

Armoneve bör administreras enligt följande:

Vuxna

Den vanliga startdosen är 5 mg/2,5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid var 12:e timme.

Titring en gång i veckan rekommenderas om högre doser krävs. Den genomsnittliga dagliga dosen i den pivotala studien var 20 mg/10 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Vissa patienter kan ha nytta av högre dagliga doser upp till maximalt 60 mg/30 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid.

Armoneve tas enligt den fastställda doseringen två gånger dagligen enligt ett bestämt tidsschema. Även om symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) med ett fast tidsschema (var 12:e timme) är lämpligt för de flesta patienter, kan vissa patienter, beroende på den enskilda situationen, ha nytta av asymmetrisk dosering anpassad till den enskilda patienten. I allmänhet bör den lägsta effektiva dosen väljas.

För doser som inte är möjliga/genomförbara med denna styrka, finns andra styrkor tillgängliga.

Smärtlindring/Restless legs-syndrom

Särskilda populationer

Äldre patienter

Precis som för yngre vuxna ska doseringen anpassas till smärtintensiteten eller RLS-symtomen och känsligheten hos varje enskild patient.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt leverfunktion. Naloxonkoncentrationerna påverkades i högre grad än oxikodon (se avsnitt 5.2). Den kliniska relevansen för en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsatt leverfunktion är ännu inte känd. Försiktighet måste iaktas vid administrering av Armoneve till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Armoneve är kontraindicerat för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Naloxonkoncentrationerna påverkades i högre grad än oxikodon. Den kliniska relevansen för en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med

nedsatt njurfunktion är ännu inte känd. Försiktighet bör iaktas vid administrering av Armoneve till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Armoneve för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

Armoneve tas i bestämd dos två gånger dagligen vid regelbundna tider.

Depottabletterna kan tas med eller utan mat tillsammans med tillräcklig vätska. Tabletterna måste sväljas hela och får inte delas, tuggas eller krossas (se avsnitt 4.4).

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen (Analgesi)

Innan behandling med Armoneve påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

Armoneve bör inte administreras längre än vad som är absolut nödvändigt.

Restless legs-syndrom

Minst var tredje månad under behandling med Armoneve bör patienten utvärderas kliniskt. Behandlingen bör endast fortsätta om Armoneve anses effektivt och nyttan anses uppväga negativa effekter och potentiella skador hos enskilda patienter. Före fortsatt RLS-behandling utöver 1 år bör man överväga en utsättning genom en gradvis dosminskning av Armoneve under en period av cirka en vecka för att fastställa om fortsatt behandling med Armoneve är indicerat.

När patienten inte längre behöver opioidbehandling, är nedtrappning under en period på ungefär en vecka rekommenderat för att minska risken för en utsättningsreaktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- Allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Cor pulmonale
- Allvarlig bronkialastma
- Icke-opioidinducerad paralytisk ileus
- Måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion

Dessutom för restless legs-syndrom:

- Tidigare opioidmissbruk

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iaktas vid administrering av dessa tabletter till patienter med

- Allvarligt nedsatt andningsfunktion
- Sömnapné
- Samtidig användning av CNS-dämpande medel (se nedan och avsnitt 4.5)
- MAO-hämmare (se nedan och avsnitt 4.5)
- Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende) (se nedan)
- Psykologiskt beroende (missbruk), missbruksprofil och tidigare alkohol- eller drogmissbruk (se nedan)
- Äldre eller svaga patienter
- Skallskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, sänkt medvetandegrad av osäkert ursprung
- Epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall
- Hypotension
- Hypertension
- Pankreatit
- Lindrigt nedsatt leverfunktion
- Nedsatt njurfunktion
- Opioidinducerad paralytisk ileus
- Myxödem
- Hypotyreooidism
- Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens)
- Prostatahypertrofi
- Toxisk psykos
- Alkoholism
- Delirium tremens
- Kolelitis
- Redan existerande kardiovaskulära sjukdomar.

Andningsdepression

Den största risken med opioider i för stora mängder är andningsdepression.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med central sömnapné.

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider, inklusive oxikodonhydroklorid och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel endast göras till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Arnoneve tillsammans med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

MAO-hämmare

Arnoneve skall administreras med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som har fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med RLS, vilka även har sömnapné eftersom dessa tabletter ger en ökad risk för andningsdepression. Det finns inga data om risken eftersom patienter med sömnapnésyndrom exkluderades i kliniska prövningar.

Försiktighet måste också iakttas när Armoneve administreras till patienter med lindrigt nedsatt lever- eller njurfunktion. Noggrann medicinsk övervakning är särskilt nödvändig för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Diarré kan betraktas som en möjlig effekt av naloxon.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon. Upprepad användning av Armoneve kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Armoneve kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Armoneve påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådask att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Avslutande av behandling och abstinenssyndrom

Upprepad användning av Armoneve kan leda till fysiskt beroende och abstinenssyndrom kan uppstå vid plötsligt avbrytande av behandling. Om behandlingen inte längre är nödvändig kan det vara lämpligt att gradvis minska den dagliga dosen för att undvika uppkomst av abstinenssyndrom (se avsnitt 4.2).

Armoneve är inte lämpligt för behandling av abstinenssymtom.

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av Armoneve vid långtidsbehandling av RLS utöver 1 år (se avsnitt 4.2).

För att inte försämra depottabletternas depotegenskaper måste depottabletterna tas hela och får inte delas, tuggas eller krossas. Om depottabletterna delas, tuggas eller krossas för förtäring leder detta till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna och absorption av en eventuellt dödlig dos oxikodon (se avsnitt 4.9).

Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dessutom bör en minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör försiktighet iakttas när patienter tar andra sederande läkemedel i kombination med Armoneve (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Samtidig användning av alkohol och Armoneve kan ge ökad risk för biverkningar av Armoneve; samtidig användning skall undvikas.

Klinisk erfarenhet saknas hos cancerpatienter med peritoneal karcinomas eller med sub-occlusivt syndrom vid avancerad cancer i mag-tarmkanalen eller pelvis. På grund av detta rekommenderas ej Armoneve till denna patientgrupp.

Armoneve rekommenderas inte för preoperativ användning eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna. Beroende på typen av operation och dess omfattning, vilken anestesimetod som har valts,

annan samtidig medicinering och den enskilda patientens tillstånd, beror den exakta tidpunkten för när den postoperativa behandlingen med Armoneve kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

Drogmissbrukare avråds bestämt från att missbruka Armoneve.

Om det missbrukas parenteralt, intranasalt eller oralt av individer som är beroende av opioidagonister, såsom heroin, morfin eller metadon, förväntas Armoneve ge upphov till märkbara abstinensbesvär – på grund av naloxons antagonistegenskaper på opioidreceptorer – eller intensifiera de abstinenssymtom som redan förekommer (se avsnitt 4.9).

Opioider som oxikodon kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller gonad-axeln. Några förändringar som kan ses är en ökning av serumprolaktin och minskningar av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppstå från dessa hormonella förändringar.

Hos patienter som står på långtidsbehandling kan bytet till Armoneve utlösa abstinenssymtom i början av behandlingen. Sådana patienter kan kräva särskild uppmärksamhet.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan uppstå, särskilt vid höga doser. Dosminskning av oxikodon eller byte av opioid kan behövas.

Lever och gallvägar

Oxikodon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter och därmed öka risken för gallvägssymtom och pankreatit. Därför måste oxikodon + naloxon administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

Depottabletterna består av en tvåpolymermatris, endast avsedd för oral användning. Missbruk i form av parenterala injektioner av depottablettbeståndsdelarna (särskilt talk) kan förväntas leda till lokal vävnadsnekros och lunggranulom eller kan leda till andra allvarliga, potentiellt dödliga oönskade effekter.

Den tomma depottablettmatrisen kan ses i avföringen.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som har en CNS-depressiv effekt inkluderar, men begränsas inte till: andra opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxiolytika, hypnotika och sedativa (inklusive bensodiazepiner), antidepressiva medel, antipsykotika, antihistaminer och antiemetika.

Samtidig administrering av oxikodon och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg verkan (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande medel, läkemedel mot Parkinsons sjukdom) kan leda till ökade antikolinerga biverkningar.

Armoneve skall administreras med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som har fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna.

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotoninintoxicitet. Symtom på serotoninintoxicitet kan innefatta förändrat mentalt tillstånd

(t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos Armoneve; samtidig användning skall undvikas.

Kliniskt relevanta förändringar av INR-värdet (International Normalized Ratio eller Quick-värdet) i båda riktningarna har observerats hos enskilda individer om oxikodon och kumarinantikoagulantia används samtidigt.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 med bidrag av CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Aktiviteterna av dessa enzym kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller kosttillskott som administreras samtidigt. Armoneve doserna kan därför behöva justeras.

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antivampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, och posakonazol) proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en minskning av Armonevedosen vara lämplig och retitrering nödvändigt.

CYP3A4 inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet vilket leder till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Därför bör försiktighet iaktas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå symtomkontroll.

Teoretiskt kan läkemedel som hämmar CYP2D6 aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, orsaka minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon. Samtidig administrering med hämmare av CYP2D6 har emellertid resulterat i endast obetydlig inverkan på oxikodons elimination och inget inflytande på de farmakodynamiska effekterna av oxikodon.

In vitro-metabolismstudier tyder på att inga kliniskt relevanta interaktioner kan förväntas mellan oxikodon och naloxon. Sannolikheten för kliniskt relevanta interaktioner mellan paracetamol, acetylsalicylsyra eller naltrexon och kombinationen av oxikodon och naloxon i terapeutiska koncentrationer är minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från behandling med Armoneve av gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade data om användning av oxikodon under graviditet hos människor visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. För naloxon finns otillräckliga kliniska data om exponerade graviditeter. Kvinnors systemiska exponering för naloxon efter användning av Armoneve är relativt låg (se avsnitt 5.2). Både oxikodon och naloxon passerar över i placenta. Inga djurstudier har utförts med kombinationen av oxikodon och naloxon (se avsnitt 5.3). Djuurstudier med oxikodon eller naloxon som administreras som enda läkemedel har inte visat sig ha teratogena eller embryotoxiska effekter.

Långvarig administrering av oxikodon under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet. Vid administrering under förlossning kan oxikodon framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet.

Armoneve bör endast användas under graviditet om nyttan uppväger de eventuella riskerna för det ofödda eller nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon passerar över i bröstmjölk. Ett förhållande för mjölk-/plasmakoncentrationen på 3,4:1 har uppmätts, och det är därför möjligt att oxikodon påverkar barnet som ammas. Det är inte känt om även naloxon passerar över i bröstmjölk. De systemiska nivåerna av naloxon efter användning av Armoneve är emellertid mycket låga (se avsnitt 5.2).

Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas framför allt efter intag av upprepade doser av Armoneve hos den ammande modern. Amningen bör avbrytas under behandling med Armoneve.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av oxikodon och naloxon på fertilitet finns tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid behandling med Armoneve (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Armoneve har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter en dosökning eller vid byte från annan opioid behandling och om Armoneve kombineras med andra CNS-depressiva medel. Patienter som är stabila på en särskild dosering behöver inte nödvändigtvis begränsas. Patienten bör därför rådfråga sin läkare om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med Armoneve och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) tills sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar vid behandling av smärta

Immunsystemet

Mindre vanliga: Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: Minskad aptit till aptitförlust

Psykiska störningar

Vanliga: Sömnlöshet
Mindre vanliga: Rastlöshet, onormalt tänkande, oro, förvirring, depression, minskad libido, nervositet
Sällsynta: Läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens: Eufori, hallucination, mardrömmar, aggressivitet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, huvudvärk, somnolens
Mindre vanliga: Krampanfall (särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för

krampanfall), uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, talstörningar, synkope, tremor, letargi
Ingen känd frekvens: Parestesier, slöhet

Ögon

Mindre vanliga: Synskada

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo

Hjärtat

Mindre vanliga: Angina pectoris (särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärlssjukdom), palpitationer

Sällsynta: Takykardi

Blodkärl

Vanliga: Blodvallning

Mindre vanliga: Blodtrycksfall, blodtrycksökning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné, rinorré, hosta

Sällsynta: Gäspningar

Ingen känd frekvens: Andningsdepression, centralt sömnapné syndrom

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, kräkning, illamående, flatulens

Mindre vanliga: Abdominell distension

Sällsynta: Tandproblem

Ingen känd frekvens: Eruktation

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverenzym, gallkolik

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Pruritus, hudreaktioner, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelspasmer, muskelryckningar, myalgi

Njur- och urinvägsstörningar

Mindre vanliga: Urinträngningar

Ingen känd frekvens: Urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Erektionsstörningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Asteni, trötthet

Mindre vanliga: Abstinenssyndrom, bröstsmärta, frossa, olustkänsla, smärta, perifert ödem, törst

Undersökningar

Mindre vanliga: Viktminskning

Sällsynta: Viktökning

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: Olycksrelaterade skador

För den aktiva substansen oxikodonhydroklorid är följande tillkommande biverkningar kända:

På grund av dess farmakologiska egenskaper kan oxikodonhydroklorid orsaka andningsdepression, mios, bronkial spasm och spasmer i den glatta muskulaturen liksom undertrycka hostreflexen.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Herpes simplex

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Dehydrering

Sällsynta: Ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Humör- och personlighetsförändringar, minskad aktivitet, psykomotorisk hyperaktivitet

Mindre vanliga: Upprördhet, perceptionsstörningar (t.ex. överklighetskänsla)

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Nedsatt koncentrationsförmåga, migrän, hypertoni, ofrivilliga muskelsammandragningar, hypestesi, onormal koordination

Ingen känd frekvens: Hyperalgesi

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Hörselnedsättning

Blodkärl

Mindre vanliga: Vasodilatation

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dysfoni

Magtarmkanalen

Vanliga: Hicka

Mindre vanliga: Dysfagi, ileus, munsår, stomatit

Sällsynta: Melena, blödande tandkött

Ingen känd frekvens: Karies

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: Kolestas

Oddis sfinkterdysfunktion

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Torr hud

Sällsynta: Urtikaria

Njur- och urinvägsstörningar

Vanliga: Dysuri

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Hypogonadism

Ingen känd frekvens: Amenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Ödem, läkemedelstolerans

Ingen känd frekvens: Neonatalt abstinenssyndrom

Biverkningar vid behandling av restless legs-syndrom

Listan nedan visar de biverkningar som sågs med Armoneve i en 12-veckors, randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie som omfattade totalt 150 patienter på Armoneve och 154 patienter på placebo med dagliga doser mellan 10 mg/5 mg och 80 mg/40 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Biverkningar som relaterats till Armoneve vid smärtbehandling och som inte observerats i RLS studiepopulationen har lagts till under ingen känd frekvens.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: Minskad aptit till aptitförlust

Psykiska störningar

Vanliga: Sömnlöshet, depression,

Mindre vanliga: Minskad sexualdrift, sömnattacker

Ingen känd frekvens: Onormalt tänkande, oro, förvirring, nervositet, rastlöshet, eufori, hallucination, mardrömmar, läkemedelsberoende, aggressivitet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk, somnolens

Vanliga: Yrsel, uppmärksamhetsstörning, tremor, parestesier

Mindre vanliga: Dysgeusi

Ingen känd frekvens: Krampanfall (särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall), talstörningar, synkope, slöhet, letargi

Ögon

Vanliga: Synskada

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo

Hjärtat

Ingen känd frekvens: Angina pectoris (särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslsjukdom), palpitationer, takykardi

Blodkär

Vanliga: Blodvallning, blodtrycksfall, blodtrycksökning

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Ingen känd frekvens: Hosta, rinorré, andningsdepression, gäspningar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Förstoppning, illamående,

Vanliga: Buksmärtor, muntorrhet, kräkning

Mindre vanliga: Flatulens

Ingen känd frekvens: Abdominell distension, diarré, dyspepsi, eruktation, tandproblem

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda leverenzymmer (ökat alaninaminotransferas, ökat gammaglutamyltransferas)

Ingen känd frekvens: Gallkolik

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Hyperhidros

Vanliga: Pruritus, hudreaktioner

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Muskelpasmer, muskelryckningar, myalgi

Njur- och urinvägsstörningar

Ingen känd frekvens: Urinträngningar, urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Erektionsstörningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet

Vanliga: Bröstsmärta, frossa, törst, smärta

Mindre vanliga: Abstinenssyndrom, perifert ödem

Ingen känd frekvens: Olustkänsla, asteni

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Viktminskning, viktökning

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: Olycksrelaterade skador

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Armoneve kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26, 751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom vid intoxikation

Beroende på patientens historik kan en överdos av Armoneve yttra sig genom symtom som antingen utlöses av oxikodon (opioidreceptoragonist) eller naloxon (opioidreceptorantagonist).

Symtom vid överdosering med oxikodon omfattar mios, andningsdepression, nedsatt vakenhet som fördjupas till medvetslöshet, muskelhypotoni, bradykardi samt hypotension. Koma, icke-kardiogent lungödem och cirkulationssvikt kan inträffa i allvarligare fall och kan ha dödlig utgång.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är osannolik.

Behandling av intoxikation

Abstinenssymtom på grund av en överdosering med naloxon ska behandlas symtomatiskt i en miljö med noggrann övervakning.

Kliniska symtom som tyder på en överdosering med oxikodon kan behandlas genom administrering av opioidantagonister (t.ex. 0,4–2 mg naloxonhydroklorid intravenöst). Administreringen ska upprepas med 2–3 minuter intervall, i den mån det finns ett kliniskt behov för detta. Det är också möjligt att ge en infusion med 2 mg naloxonhydroklorid i 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50

mg/ml (5 %) glukoslösning (0,004 mg/ml naloxon). Infusionen ska ske vid en hastighet som är anpassad till de tidigare administrerade bolusdoserna och patientens respons.

Ventrikelsköljning kan övervägas.

Understödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, vasopressorer och vätskeinfusioner) bör vid behov vidtas för att behandla den cirkulationschock som hör samman med en överdosering. Hjärtstillestånd eller arytmier kan kräva hjärtmassage eller defibrillering. Konstgjord andning ska ges om det behövs. Vätske- och elektrolytmetabolismen ska upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; Opioider; Naturliga opiumalkaloider; ATC-kod; N02AA55
Verkningsmekanism

Oxikodon och naloxon har en affinitet för kappa-, my- och delta-opioidreceptorer i hjärnan, ryggmärgen och perifera organ (t.ex. tarmarna). Oxikodon agerar som en opioidreceptoragonist vid dessa receptorer och binder till de endogena opioidreceptorerna i det centrala nervsystemet. Naloxon är å andra sidan en ren antagonist som verkar på alla typer av opioidreceptorer.

Farmakodynamiska effekter

Till följd av den uttalade första-passage-metabolismen, är naloxons biotillgänglighet vid oral administrering < 3 %. Av detta skäl är en kliniskt relevant systemisk effekt osannolik. På grund av naloxons lokalt konkurrerande antagonism mot den opioidreceptormedierade oxikodoneffekten i tarmen, minskar naloxon de störningar på tarmfunktionen som är typiska för opioidbehandling.

Klinisk effekt och säkerhet

För opioideffekter på det endokrina systemet, se avsnitt 4.4.

Prekliniska studier visar olika effekter av naturliga opioider på immunsystemets beståndsdelar. Den kliniska signifikansen för dessa resultat är inte känd. Det är inte känt om oxikodon, en halvsyntetisk opioid, har liknande effekter på immunsystemet som naturliga opiater.

Analgesi

I en 12 veckors dubbelblind parallellgruppsstudie med 322 patienter med opioidinducerad förstoppning hade patienterna som behandlades med oxikodonhydroklorid-naloxonhydroklorid i genomsnitt en extra fullständigt spontan (utan laxermedel) avföring under den sista veckan av behandlingen jämfört med de patienter som fortsatte ta liknande doser av depottabletter med oxikodonhydroklorid ($p < 0,0001$). Användningen av laxermedel under de första fyra veckorna var signifikant lägre i gruppen med oxikodon och naloxon jämfört med gruppen som behandlades med enbart oxikodon (31 % jämfört med 55 %, $p < 0,0001$). Liknande resultat visades i en studie med 265 icke-cancer patienter där dagliga doser oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid på 60 mg/30 mg upp till 80 mg/40 mg jämfördes med motsvarande doser oxikodonhydroklorid i monoterapi.

Restless legs syndrom (RLS)

I en 12 veckors dubbelblind effektstudie behandlades 150 patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs syndrom vid randomisering med oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Svårt restless legs syndrom definieras som IRLS poäng mellan 21 och 30, och mycket svårt tillstånd som IRLS poäng mellan 31 och 40. Patienterna visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring av medelvärdet för IRLS poäng jämfört med placebo under hela behandlingsperioden, med en minskning av medelvärdet för IRLS på 5,9 poäng, jämfört med placebo vid vecka 12 (om man antar att de patienter som avbröt studien hade en liknande effekt som de patienter i placebogruppen som fullbordade studien, vilket representerar en mycket konservativ hållning).

Effekt kunde visas från så tidigt som vecka 1 av behandlingen. Liknande resultat visades för förbättring av RLS-symtomens svårighetsgrad (mätt med RLS-6-Rating Scale), livskvalitet mätt med

en QoL-RLS enkät, sömnkvalitet (mätt med MOS sömnskala), och för andelen som förbättrades i IRLS poäng. Inget fall av konfirmerad symtomförstärkning (augmentation) observerades under studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oxikodonhydroklorid

Absorption

Oxikodon har hög absolut biologisk tillgänglighet på upp till 87 % efter oral administrering.

Distribution

Oxikodon sprids efter absorption i hela kroppen. Cirka 45 % binds till plasmaprotein. Oxikodon passerar placenta och kan upptäckas i bröstmjolk.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern till noroxikodon, oximorfon och olika glukuronidkonjugat. Noroxikodon, oximorfon och noroximorfon produceras av cytokrom P450 systemet. Kinidin reducerar produktionen av oximorfon hos människa utan att signifikant påverka farmakodynamiken av oxikodon. Metaboliternas bidrag till farmakodynamikens helhet är ej signifikant.

Eliminering

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras både i urin och i faeces.

Naloxonhydroklorid

Absorption

Vid oral administrering har naloxon en mycket låg systemisk tillgänglighet, < 3 %.

Distribution

Naloxon passerar placenta. Det är inte känt om naloxon även passerar över i bröstmjolk.

Metabolism och eliminering

Efter parenteral administrering är plasmahalveringstiden cirka en timme. Verkningstiden beror på dosen och administreringsvägen, varvid intramuskulär injektion ger en mer långvarig effekt än intravenösa doser. Naloxon metaboliseras i levern och utsöndras i urinen. De viktigaste metaboliterna är naloxonglukuronid, 6-beta-naloxol och dess glukuronid.

Kombinationen oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

De farmakokinetiska egenskaperna för oxikodon från Armoneve är jämförbara med dem från oxikodonhydrokloriddepottabletter som administreras tillsammans med naloxonhydrokloriddepottabletter.

Alla styrkorna har dosproportionalitet.

Efter oral administrering av Armoneve i maximal dos till friska frivilliga är plasmakoncentrationerna av naloxon så låga att det inte är möjligt att utföra någon farmakokinetisk analys. För att utföra en farmakokinetisk analys används naloxon-3-glukuronid som surrogatmarkör, eftersom dess plasmakoncentration är tillräckligt hög för att mätas.

Efter intag av fettrik frukost ökade biotillgängligheten och C_{max} för oxikodon med i genomsnitt 16 % och 30 % jämfört med administrering vid fasta. Detta bedömdes vara kliniskt irrelevant. Därför kan Armoneve tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

In vitro-studier av läkemedelsmetabolismen har visat att förekomsten av kliniskt relevanta interaktioner som omfattar Armoneve är osannolika.

Äldre patienter

Oxikodon:

AUC_t för oxikodon ökade i genomsnitt till 118 % (90 % konfidensintervall (KI): 103, 135) hos äldre i jämförelse med yngre frivilliga. C_{max} för oxikodon ökade i genomsnitt till 114 % (90 % KI: 102, 127). C_{min} för oxikodon ökade i genomsnitt till 128 % (90 % KI: 107, 152).

Naloxon:

AUC_t för naloxon ökade i genomsnitt till 182 % (90 % KI: 123, 270) hos äldre i jämförelse med yngre frivilliga. C_{max} för naloxon ökade i genomsnitt till 173 % (90 % KI: 107, 280). C_{min} för naloxon ökade i genomsnitt till 317 % (90 % KI: 142, 708).

Naloxon-3-glukuronid:

AUC_t för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 128 % (90 % KI: 113, 147), hos äldre i jämförelse med yngre frivilliga. C_{max} för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 127 % (90 % KI: 112, 144). C_{min} för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 125 % (90 % KI: 105, 148).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Oxikodon:

För oxikodon ökade AUC_{INF} i genomsnitt till 143 % (90 % KI: 111, 184), 319 % (90 % KI: 248, 411) och 310 % (90 % KI: 241, 398) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade C_{max} i genomsnitt till 120 % (90 % KI: 99, 144), 201 % (90 % KI: 166, 242) och 191 % (90 % KI: 158, 231) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade t_{1/2Z} i genomsnitt till 108 % (90 % KI: 70, 146), 176 % (90 % KI: 138, 215) och 183 % (90 % KI: 145, 221) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner.

Naloxon:

För naloxon ökade AUC_t i genomsnitt till 411 % (90 % KI: 152, 1 112), 11 518 % (90 % KI: 4 259, 31 149) och 10 666 % (90 % KI: 3 944, 28 847) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon ökade C_{max} i genomsnitt till 193 % (90 % KI: 115, 324), 5 292 % (90 % KI: 3 148, 8 896) och 5 252 % (90 % KI: 3 124, 8 830) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har t_{1/2Z} och motsvarande AUC_{INF} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_t-värdena.

Naloxon-3-glukuronid:

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC_{INF} i genomsnitt till 157 % (90 % KI: 89, 279), 128 % (90 % KI: 72, 227) och 125 % (90 % KI: 71, 222) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade C_{max} i genomsnitt till 141 % (90 % KI: 100, 197), 118 % (90 % KI: 84, 166) och minskade till 98 % (90 % KI: 70, 137) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade t_{1/2Z} i genomsnitt till 117 % (90 % KI: 72, 161), minskade till 77 % (90 % KI: 32, 121) och minskade till 94 % (90 % KI: 49, 139) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Oxikodon:

För oxikodon ökade AUC_{INF} i genomsnitt till 153 % (90 % KI: 130, 182), 166 % (90 % KI: 140, 196) och 224 % (90 % KI: 190, 266) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade C_{max} i genomsnitt till 110 % (90 % KI: 94, 129), 135 % (90 % KI: 115, 159) och 167 % (90 % KI: 142, 196) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade t_{1/2Z} i genomsnitt till 149 %, 123 % och 142 % för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner.

Naloxon:

För naloxon ökade AUC_t i genomsnitt till 2 850 % (90 % KI: 369, 22 042), 3 910 % (90 % KI: 506, 30 243) och 7 612 % (90 % KI: 984, 58 871) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon ökade C_{max} i genomsnitt till 1 076 % (90 % KI: 154, 7 502), 858 % (90 % KI: 123, 5 981) och 1 675 % (90 % KI: 240, 11 676) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har $t_{1/2Z}$ och motsvarande AUC_{INF} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_t -värdena. Kvoterna kan ha påverkats av att det inte gick att fullständigt karakterisera naloxonplasmaprofilerna för de friska försökspersonerna.

Naloxon-3-glukuronid:

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC_{INF} i genomsnitt till 220 % (90 % KI: 148, 327), 370 % (90 % KI: 249, 550) och 525 % (90 % KI: 354, 781) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade C_{max} i genomsnitt till 148 % (90 % KI: 110, 197), 202 % (90 % KI: 151, 271) och 239 % (90 % KI: 179, 320) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid fanns det i genomsnitt inte någon signifikant skillnad för $t_{1/2Z}$ mellan patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner.

Missbruk

För att inte skada tablettens förmåga till förlängd frisättning får depottabletterna inte delas, krossas eller tuggas, eftersom detta kan leda till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna. Naloxon har därutöver en långsammare elimineringshastighet då det administreras intranasalt. Bägge egenskaper innebär att missbruk av Armoneve inte kommer att ha den avsedda effekten. Hos oxikodonberoende råttor ledde intravenös administrering av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i förhållandet 2:1 till abstinenssymtom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga data från studier av reproduktionstoxicitet för kombinationen av oxikodon och naloxon.

Studier med de enskilda komponenterna visade att oxikodon inte påverkade fertiliteten och den tidiga embryologiska utvecklingen hos råttor av han- och honkön i doser på upp till 8 mg/kg kroppsvikt och att det inte framkallade missbildningar hos råttor i doser på upp till 8 mg/kg och hos kaniner i doser på 125 mg/kg kroppsvikt. När enskilda foster hos kaniner användes i statistisk utvärdering observerades emellertid en dosrelaterad ökning av avvikelser i utvecklingen (en ökad frekvens av 27 presakrala kotor, extra revbenspar). När dessa parametrar utvärderades statistiskt med användning av kullar ökades bara frekvensen av 27 presakrala kotor och bara i gruppen med 125 mg/kg, en dosnivå som ledde till allvarliga farmakotoxiska effekter hos de dräktiga djuren. I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor var kroppsvikten hos F1-avkomman lägre vid 6 mg/kg/dag jämfört med kroppsvikten i kontrollgruppen vid doser som minskade moderns vikt och födointag (NOAEL 2 mg/kg kroppsvikt). Några effekter observerades varken på parametrar för fysiologisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende- och reproduktionsindex. Standardstudierna av oral reproduktionstoxicitet med naloxon visar att naloxon inte var teratogent och/eller embryo-/fetotoxiskt vid höga orala doser och inte påverkar den perinatale/postnatale utvecklingen. Vid mycket höga doser (800 mg/kg/dag) gav naloxon ett ökat antal dödsfall bland hundvalpar under tiden omedelbart efter födseln vid doser som vållade signifikant toxicitet hos råttmödrar (t.ex. viktminskning och kramper). Hos överlevande hundvalpar observerades emellertid inga effekter på utvecklingen eller beteendet.

Långtidsstudier av karcinogeniciteten hos en kombination av oxikodon/naloxon har inte utförts.

Karcinogeniciteten utvärderades i en 2-årig oral sondermatningsstudie utförd på Sprague-Dawley-råttor. Oxikodon ökade inte förekomsten av tumörer hos han- och honrattor vid doser upp till 6 mg/kg/dag. Doserna begränsades av opioidrelaterade farmakologiska effekter av oxikodon.

För naloxon har en 24-månaders oral karcinogenicitetsstudie utförts på råttor med doser upp till 100 mg/kg/dag och en 6-månaders karcinogenicitetsstudie utfördes på TgrasH2-möss vid doser upp till

200 mg/kg/dag. Resultaten av de två studierna visar att naloxon inte var karcinogent under dessa betingelser.

Oxikodon och naloxon uppvisar som enskilda enheter en klastogen potential i *in vitro*-analyser. Inga liknande effekter har emellertid observerats under *in vivo*-betingelser, inte ens vid toxiska doser. Resultaten visar att den mutagena risken hos Armoneve för människor vid terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med adekvat säkerhet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa

Etylcellulosa

Stearylalkohol

Laktosmonohydrat

Talk

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Briljantblått FCF (E133)

Armoneve 10 mg/5 mg

Tablettkärna

Povidon K30

Etylcellulosa

Stearylalkohol

Laktosmonohydrat

Talk

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år.

Tablettburk: 2 år. Hållbarhet efter öppnande av tablettburken: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Arnoneve 5 mg/2,5 mg: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumfolie-blister.

Förpackningsstorlek: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 depottabletter.

Sjukhusförpackning: 100 (10 x 10) depottabletter

HDPE tablettburk med barnskyddande PP lock.

Förpackningsstorlek: 100 depottabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mundipharma AB
Mölnadalsvägen 30B
412 63 Göteborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/2,5 mg: 55126

10 mg/5 mg: 55127

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-01-12/2022-11-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-07