

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Armoneve 2,5 mg/1,25 mg depottabletti

Armoneve 15 mg/7,5 mg depottabletti

Armoneve 30 mg/15 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Armoneve 2,5 mg/1,25 mg

Yksi depottabletti sisältää 2,5 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 2,25 mg oksikodonia sekä 1,37 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 1,25 mg naloksonihydrokloridia, joka vastaa 1,13 mg naloksonia.

Armoneve 15 mg/7,5 mg

Yksi depottabletti sisältää 15 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 13,5 mg oksikodonia sekä 8,24 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 7,5 mg naloksonihydrokloridia, joka vastaa 6,75 mg naloksonia.

Armoneve 30 mg/15 mg

Yksi depottabletti sisältää 30 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 27 mg oksikodonia sekä 16,48 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 15 mg naloksonihydrokloridia, joka vastaa 13,5 mg naloksonia.

Armoneve 2,5 mg/1,25 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 35,9 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Armoneve 15 mg/7,5 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 55,8 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Armoneve 30 mg/15 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 38,4 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Armoneve 2,5 mg/1,25 mg

Vaaleankeltainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 5 mm.

Armoneve 15 mg/7,5 mg

Harmaa, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka nimellinen pituus on 9,5 mm ja jossa toisella puolella merkintä ”OXN” ja toisella puolella ”15”.

Armoneve 30 mg/15 mg

Ruskea, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka nimellinen pituus on 9,5 mm ja jossa toisella puolella merkintä ”OXN” ja toisella puolella ”30”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidikipulääkkeiden käyttöä vaativan vaikean kivun hoito.

Valmisteeseen lisätty opioidiantagonisti, naloksoni, ehkäisee opioidien aiheuttamaa ummetusta estämällä paikallisesti oksikodonin vaikutusta suolen opioidireseptoreihin.

Armoneve on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Armoneve-valmisteen analgeettinen teho vastaa depotmuotoisia oksikodonivalmisteita.

Annostus tulee sovittaa kivun vaikeusasteen ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

Armoneve-valmistetta tulee käyttää seuraavasti:

Aikuiset

Potilailla, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja, tavanomainen aloitusannos on 10 mg/5 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia 12 tunnin välein.

Valmisteesta on saatavilla miedompia vahvuuksia, jotka helpottavat annoksen titraamista opioidihoidon alussa ja annoksen yksilöllistä sovittamista.

Jos potilas käyttää jo entuudestaan opioideja, hoito voidaan aloittaa suuremmilla annoksilla potilaan aiemmasta opioidien käytöstä riippuen.

Maksimivuorokausiannos on 160 mg oksikodonihydrokloridia ja 80 mg naloksonihydrokloridia. Maksimivuorokausiannos on tarkoitettu vain potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet valmistetta ylläpitohoitoon vakaana vuorokausiannoksena ja jotka nyt tarvitsevat suurempaa annosta. Annoksen suurentamista harkittaessa erityishuomiota vaativat potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja potilaat, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Jos potilas tarvitsee suurempia annoksia, hänelle tulee antaa lisäannoksia depotmuotoista oksikodonia samoin väliajoin. Tällöin on otettava huomioon, että depotmuotoisen oksikodonin maksimivuorokausiannos on 400 mg. Jos potilas käyttää oksikodonilisää, naloksonin suotuisa vaikutus suolen toimintaan voi heikentyä.

Jos Armoneve-valmisteen käyttö lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät Armoneve-valmistetta säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä varalääkkeeksi läpilyöntikivun hoitoon. Armoneve on depottabletti, joten se ei sovi läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikivun hoitoon käytettävän lisälääkkeen kerta-annoksen tulee olla kuudesosa vastaavasta oksikodonihydrokloridin vuorokausiannoksesta. Jos lisälääkettä tarvitaan yli kaksi kertaa vuorokaudessa, on annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos tulee toteuttaa 1–2 päivän välein kahdesti vuorokaudessa otettavalla 5 mg/2,5 mg annoksella oksikodoni- ja naloksonihydrokloridia, tai tarvittaessa 2,5 mg/1,25 mg tai 10 mg/5 mg, annoksella oksikodoni- ja naloksonihydrokloridia, kunnes vakaa annos saavutetaan. Tavoitteena on saavuttaa potilaskohtainen, kahdesti vuorokaudessa otettava

annos, jolla voidaan ylläpitää riittävää kivunlievitystä, sekä pitää lisälääkkeen käyttö mahdollisimman vähäisenä koko sen ajan, kun kivun hoito on tarpeen. 2,5 mg/1,25 mg tabletteja käytettäessä lääkkeen huippupitoisuudet plasmassa ovat hieman suuremmat (suhteessa annokseen), ja asia on otettava huomioon tätä vahvuutta käytettäessä (ks. kohta 5.2).

Armoneve-valmistetta otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrinen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) säännöllisesti (12 tunnin välein) otettuna. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä epäsymmetrisestä annostelusta, joka sovitetaan kyseisen potilaan kipuprofiilin mukaiseksi potilaskohtaisen kiputilanteen mukaan. Yleisesti ottaen tulee käyttää pienintä analgeettisesti tehokasta annosta.

Muuta kuin syöpäkipua hoidettaessa enintään 40 mg/20 mg vuorokausiannos oksikodoni- ja naloksoni-hydrokloridia on yleensä riittävä, mutta suuremmat annokset saattavat olla tarpeen.

Jos annoksia ei voida toteuttaa Armoneve 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg tai 40 mg/20 mg -tableteilla tai se on epäkäytännöllistä, lääkevalmistetta on saatavilla myös muina vahvuuksina.

Erityiset potilasryhmät

lääkkäät potilaat

Kuten nuoremmillakin aikuisilla, annostus tulee sovittaa kivun voimakkuuden ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia. Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet (ks. kohta 5.2). Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä maksan vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Armoneve-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Armoneve on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat munuaisten vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia (ks. kohta 5.2). Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet. Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä munuaisten vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Armoneve-valmistetta annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Armoneve-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Armoneve-valmistetta otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa riittävän nestemäärän kera. Depottabletit tulee nielaista kokonaisena, eikä niitä saa murskata, pureskella eikä puolittaa (ks. kohta 4.4).

Käytön kesto

Armoneve-valmisteen käyttöä ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen kivun hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen ja tarvittavan laajuuden selvittämiseksi.

Kun opioidihoitoa ei enää tarvita, on hyvä pienentää annosta vähitellen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa, vaikea keuhkohtaumatauti.
- Cor pulmonale.
- Vaikea astma.
- Muu kuin opioidien aiheuttama paralyttinen ileus.
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Armoneve-valmistetta annetaan iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille tai potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyttinen ileus, vaikea hengitystoiminnan heikkeneminen, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta), toksinen psykoosi, sappikivitauti, eturauhasen liikakasvu, alkoholismia, delirium tremens, haimatulehdus, hypotensio, hypertensio, anamneesissa sydän- tai verisuonisairaus, pään vamma (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi), jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai keskushermostoa lamaavia lääkkeitä.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit:

Opioidien, mukaan lukien oksikodoni hydrokloridin, samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa, saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tulisi tapahtua ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoinen hoito ei ole mahdollinen. Jos Armoneve-valmistetta käytetään samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, tulee käyttää mahdollisimman alhaista annosta ja mahdollisimman lyhyttä ajanjaksoa.

Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisten hengityslaman ja sedaation oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa kertoa näistä oireista potilaille ja heidän hoitajille jotta he voivat olla tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että Armoneve-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Huolellinen kliininen seuranta on erityisen aiheellista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Jos potilaalla esiintyy ripulia, on otettava huomioon, että sen syynä voi olla naloksonin vaikutus.

Jos potilas käyttää pitkäaikaista opioidihoitoa, siirtyminen Armoneve-hoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita. Näillä potilailla erityinen seuranta voi olla tarpeen.

Armoneve ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Pitkäaikaishoidossa potilaalle voi kehittyä toleranssi, ja toivotun vaikutuksen ylläpitoon voidaan tarvita suurempia annoksia. Armoneve-valmisteen pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta. Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos hoito ei enää ole tarpeen, on vuorokausiannosta aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Opioidikipulääkkeet, kuten Armoneve voivat aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta. Armoneve-valmistetta tulee käyttää erityisen varovasti potilailla, joilla on anamneesissa alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä. Jos oksikodonia käytetään yksinään, sen väärinkäyttöprofiili on samanlainen kuin muidenkin voimakkaiden opioidiagonistien.

Jotta tabletin depotominaisuudet eivät heikkenisi, tabletit tulee ottaa kokonaisina eikä niitä saa jakaa, pureskella eikä murskata. Tablettien ottaminen puolitetuna, pureskeltuna tai murskattuna nopeuttaa vaikuttavien aineiden vapautumista ja voi johtaa mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoniannoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

Samanaikainen alkoholin ja Armoneve-valmisteen käyttö saattaa lisätä Armoneve-valmisteen haittavaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Kliinistä kokemusta ei ole potilailla, joilla on peritoneaalinen karsinomatoosi tai pitkälle edennyt ruoansulatuselimistön tai lantion alueen syöpä, johon liittyy suoliston ahtautumista ja subokklusiota. Siksi valmistetta ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Armoneve-valmistetta ei suositella käytettäväksi preoperatiivisesti eikä ensimmäisten 12–24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Leikkauksen jälkeisen hoidon tarkka aloitusajankohta riippuu leikkauksen tyypistä ja laajuudesta, valitusta anestesiamenetelmästä, muusta samanaikaisesta lääkityksestä ja potilaan yksilöllisestä tilanteesta, ja sen tulee perustua huolelliseen potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon.

Tilanteita, joissa huumausaineriippuvainen väärinkäyttää Armoneve-valmistetta, tulee ehdottomasti välttää.

Jos opioidiagonisteista (kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista) riippuvainen henkilö väärinkäyttää Armoneve-valmistetta parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, tabletit aiheuttavat todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita – naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi – tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Havaittuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Armoneve on kahden polymeerin matriksi, ja se on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Tabletinn aineosien (etenkin talkin) parenteraalinen väärinkäyttö injektio muodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudoksen nekroosia ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

Tabletin tyhjä matriksi saattaa näkyä ulosteessa.

Armoneve-valmisteen käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä. Armoneve-valmisteen käyttö doping-tarkoituksessa voi vaarantaa käyttäjän terveyden.

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää Armoneve-valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja muiden bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskin suurenemiseen johtuen keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutuksesta. Tämän vuoksi samanaikaisen hoidon aikana tulee annosta ja hoidonkestoa rajoittaa (ks. kohta 4.4). Keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä ovat esimerkiksi muut opioidit, gabapentinoidit kuten pregabaliini, rauhoittavat aineet, hypnootit ja sedatiiviset lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet.

Oksikodonin samanaikainen anto serotoniinivalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI), kanssa voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, jonka oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston toimintahäiriö (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriö, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

Alkoholi voi tehostaa Armoneve-valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Potilailla, jotka ovat käyttäneet oksikodonia ja kumariiniantikoagulantteja samanaikaisesti, on havaittu INR-arvojen kliinisesti merkitseviä muutoksia kumpaankin suuntaan.

Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja osittain CYP2D6-välitteisesti (ks. kohta 5.2). Useat samanaikaisesti annettavat lääkkeet tai ruoka-aineet saattavat estää tai indusoida näiden metaboliareittien toimintaa. Armoneve-annoksia saatetaan joutua muuttamaan asianmukaisesti.

CYP3A4:n estäjät kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini), atsoliryhmän sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli), proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Armoneve-annoksen pienentäminen ja uudelleentitraus sen jälkeen saattavat olla tarpeen.

CYP3A4-indusorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma saattavat indusoida oksikodonin metaboliaa ja suurentaa lääkkeen puhdistumaa, mikä pienentää oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava. Annoksen titraus saattaa olla tarpeen riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi.

CYP2D6-aktiivisuutta estävät lääkevalmisteet kuten paroksetiini, fluoksetiini ja kinidiini saattavat teoriassa pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuuksia plasmassa. CYP2D6:n estäjien samanaikaisella käytöllä ei ollut merkitsevää vaikutusta oksikodonin eliminaatioon, eikä se vaikuttanut myöskään oksikodonin farmakodynaamiikkaan.

In vitro metaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että oksikodonin ja naloksonin välillä ei todennäköisesti esiinny kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. On myös hyvin epätodennäköistä, että oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä olisi terapeuttisina pitoisuuksina mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia parasetamolin, asetyyylisalisyylihapon tai naltreksonin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Armoneve-valmisteen käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole tietoja. Rajalliset tiedot oksikodonin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisellä eivät viittaa siihen, että synnyttäisten epämuodostumien riski olisi suurentunut. Naloksonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää kliinistä tietoa. Armoneve-valmisteen käytön yhteydessä naisen systeeminen naloksonialtistus on kuitenkin suhteellinen pieni (ks. kohta 5.2). Sekä oksikodoni että naloksoni läpäisevät istukan. Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä ei ole tehty eläintutkimuksia (ks. kohta 5.3). Pelkällä oksikodonilla tai pelkällä naloksonilla tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisuutta eikä alkiotoksisuutta. Oksikodonin pitkäaikainen käyttö raskausaikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Oksikodonin käyttö synnytyksen aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa.

Armoneve-valmistetta tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos sen edut ylittävät sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvat mahdolliset riskit.

Imetys

Oksikodoni erittyy rintamaitoon. Maidon ja plasman oksikodonipitoisuuksien suhteeksi on mitattu 3,4:1, joten on mahdollista, että oksikodoni vaikuttaa imetettävään lapseen. Ei ole tiedossa, erittyykö naloksoni rintamaitoon. Armoneve-valmisteen oton yhteydessä systeemiset naloksonipitoisuudet ovat kuitenkin hyvin pienet (ks. kohta 5.2).

Imetettävään lapseen kohdistuvan riskin mahdollisuutta ei voida sulkea pois etenkään, jos imettävä äiti on ottanut useita annoksia Armoneve-valmistetta.

Imetys on lopetettava Armoneve-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Armoneve-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä on erityisen todennäköistä hoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että Armoneve-valmistetta käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa. Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Tästä syystä potilaiden tulee neuvotella lääkäriinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Unettomuus

Melko harvinaiset: Levottomuus, ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen, hermostuneisuus

Harvinaiset: Lääkeriippuvuus

Yleisyys tuntematon: Euforia, aistiharhat, painajaiset, aggressiivisuus

Hermosto

Yleiset: Huimaus, päänsärky, uneliaisuus

Melko harvinaiset: Kouristukset (etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin), tarkkaavuushäiriöt, makuuainhäiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina, letargia

Yleisyys tuntematon: Parestesiat, sedaatio

Silmät

Melko harvinaiset: Näön heikkeneminen

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: Kiertohuimaus

Sydän

Melko harvinaiset: Angina pectoris (etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti); sydämentykytys

Harvinaiset: Takykardia

Verisuonisto

Yleiset: Kuumat aallot

Melko harvinaiset: Verenpaineen aleneminen, verenpaineen suureneminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Hengenahdistus, voimakas nuha, yskä

Harvinaiset: Haukottelu

Yleisyys tuntematon: Hengityslama

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ilmavaivat

Melko harvinaiset: Vatsan pullotus

Harvinaiset: Hampaiden häiriöt

Yleisyys tuntematon: Röyhtäily

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: Suurentuneet maksaentsyymiarvot, sappikivikohtaus

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: Kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Virtsaamispakko

Yleisyys tuntematon: Virtsaarentio

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleisyys tuntematon: Erektiohäiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Astenia, uupumus

Melko harvinaiset: Vieroitusoireet, rintakipu, vilunväreet, huonovointisuus, kipu, ääreisosien turvotus, jano

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Painon lasku

Harvinaiset: Painon nousu

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: Tapaturmavammat

Lääkkeen toisen vaikuttavan aineen, oksikodonihydrokloridin, käyttöön tiedetään liittyvän lisäksi myös seuraavia haittavaikutuksia:

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi oksikodonihydrokloridi saattaa aiheuttaa hengityslamaa, mioosia, bronkospasmia ja sileän lihaksen spasmeja sekä lamata yskänrefleksin.

Infektiot

Harvinaiset: Herpes simplex

Immuunijärjestelmä

Yleisyys tuntematon: Anafylaktiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: Nestehukka

Harvinaiset: Ruokahalun voimistuminen

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Mielialan ja persoonallisuuden muutokset, aktiivisuuden väheneminen, psykomotorinen yliaktiivisuus

Melko harvinaiset: Agitaatio, havaintokyvyn häiriöt (esim. derealisaatio)

Hermosto

Melko harvinaiset: Keskittymiskyvyn heikkeneminen, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt

Yleisyys tuntematon: Hyperalgesia

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: Kuulon heikkeneminen

Verisuonisto

Melko harvinaiset: Vasodilataatio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Dysfonia

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Nikotus

Melko harvinaiset: Nielemisvaikeudet, ileus, suun haavaumat, stomatiitti

Harvinaiset: Meleena, verenvuoto ikenistä

Yleisyys tuntematon: Hammaskaries

Maksa ja sappi

Yleisyys tuntematon: Kolestaasi

Iho ja ihonalainen kudus

Melko harvinaiset: Ihon kuivuminen

Harvinaiset: Nokkosihottuma

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: Dysuria

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Hypogonadismi

Yleisyys tuntematon: Amenorrea

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Turvotus, toleranssi

Yleisyys tuntematon: Vieroitusoireet vastasyntyneellä

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyötyhaittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukset pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja myrkytystilanteet

Potilaan taustasta riippuen Arnoneve-yliannos voi aiheuttaa joko oksikodonista (opioidiagonisti) tai naloksonista (opioidiantagonisti) johtuvia oireita.

Oksikodoniyliannoksen oireita ovat mustuaisten pieneminen, hengityslama, uneliaisuus, joka etenee stuporiksi, vähentynyt lihasjänteys, bradykardia ja hypotensio. Vaikeammassa tapauksissa saattaa esiintyä koomaa, ei-sydänperäistä keuhkopöhöä ja verenkiertovajausta, ja tilanne saattaa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet tulee hoitaa oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

Oksikodoniyliannokseen viittaavat kliiniset oireet voidaan hoitaa antamalla potilaalle opioidiantagonisteja (esim. 0,4–2 mg naloksonia laskimoon). Lääkkeen anto toistetaan 2–3 minuutin välein kliinisen tarpeen mukaan. Potilaalle voidaan myös antaa infuusiona 2 mg naloksonia 500 millilitrassa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta (0,004 mg/ml naloksonia). Infuusionopeus tulee määrittää aiemmin annettujen bolusannosten ja potilaan vasteen perusteella.

Mahahuuhtelua voidaan harkita.

Tukitoimia (mekaaninen ventilaatio, happi, vasopressorit ja infuusiot) tulee käyttää tarpeen mukaan yliannokseen liittyvän verenkiertosokin hoitamiseksi. Sydänpysähdys tai rytmihäiriöt saattavat vaatia sydänhierontaa tai defibrillaatiota. Mekaanista ventilaatiota tulee käyttää tarpeen mukaan. Neste- ja elektrolyyttitasapainosta tulee huolehtia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA55

Vaikutusmekanismi

Oksikodoni ja naloksoni on affiniteettia aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) myy-, kappa- ja deltaopioidireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja lievittää kipua sitoutumalla keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni taas on puhdas antagonist, joka vaikuttaa kaikentyyppisiin opioidireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi suun kautta otettavan naloksonin biologinen hyötyosuus on < 3 %, joten sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää systeemistä vaikutusta. Naloksonin paikallinen, kilpaileva antagonistinen vaikutus opioidireseptoreihin estää oksikodonin opioidireseptorivälitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoidoille tyypillisiä suolen toimintahäiriöitä.

Kliininen teho ja turvallisuus

12 viikon pituiseen kontrolloituun, sokkoutettuun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun tutkimukseen osallistui 322 potilasta, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta. Viimeisen hoitoviikon aikana oksikodoni-naloksonihoitoa saaneiden potilaiden todettiin ulostaneen spontaanisti keskimäärin yhden kerran useammin kuin potilaiden, jotka käyttivät edelleen samankaltaisia annoksia oksikodonidepottabletteja ($p < 0,0001$). Ensimmäisten neljän viikon aikana oksikodoni-naloksoniryhmä käytti merkitsevästi vähemmän laksatiiveja kuin pelkkää oksikodonia käyttänyt ryhmä (käyttötiheys 31 % oksikodoni-naloksoniryhmässä ja 55 % oksikodoni-ryhmässä, $p < 0,0001$). Samankaltaisia tuloksia saatiin tutkimuksesta, jossa 265 ei-syöpäpotilasta sai päivittäin joko oksikodoni/naloksonihoitoa annoksilla 60 mg/30 mg–80 mg/40 mg tai pelkkää oksikodonihydrokloridia samanlaisina annoksina.

Opioidien vaikutus endokriiniseen järjestelmään, katso kohta 4.4

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että luonnolliset opioidit vaikuttavat eri tavoin immuunijärjestelmän eri komponentteihin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Ei tiedetä, vaikuttaako oksikodoni (semisynteettinen opioidi) immuunijärjestelmään samaan tapaan kuin luonnolliset opioidit.

5.2 Farmakokineetiikka

Oksikodonihydrokloridi

Imeytyminen

Suun kautta otetun oksikodonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suuri, jopa 87 %.

Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen oksikodoni jakautuu kaikkialle elimistöön. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 45-prosenttista. Oksikodoni läpäisee myös istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolessa ja maksassa noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja eri glukuronidikonjugaateiksi. Noroksikodoni, oksimorfoni ja noroksimorfoni muodostuvat CYP450-välitteisesti. Kinidiini vähentää oksimorfonin tuotantoa ihmisellä, mutta se ei vaikuta merkittävästi oksikodonin farmakodynamiikkaan. Metaboliittien vaikutus farmakodynaamiseen kokonaisvaikutukseen on merkityksetön.

Eliminaatio

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen.

Naloksonihydrokloridi

Imeytyminen

Suun kautta otetun naloksonin systeeminen hyötyosuus on hyvin pieni, < 3 %.

Jakautuminen

Naloksoni läpäisee istukan. Ei ole tiedossa, erittyykö naloksoni myös rintamaitoon.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Parenteraalisen annostelun jälkeen lääkkeen puoliintumisaika plasmasta on noin yksi tunti. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä. Lihakseen annettavalla injektioilla saavutetaan pitkäkestoisempi vaikutus kuin laskimoon annettaessa. Lääke metaboloituu maksassa ja erittyy virtsaan. Tärkeimmät metaboliitit ovat naloksoniglukuronidi, 6- β -naloksoli ja sen glukuronidi.

Oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmävalmiste

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Armoneve-valmisteen sisältämän oksikodonin farmakokineetiikka on samanlainen kuin yhdessä naloksonidepottablettien kanssa käytettävien oksikodonidepottablettien sisältämän oksikodonin.

Eri tablettivahvuuksia voidaan yhdistellä potilaskohtaisen annoksen räätälöimiseksi potilaan kivunlievitystarpeiden ja sietokyvyn mukaiseksi. Jos eri vahvuuksia vaihdetaan toisiinsa, on kuitenkin pidettävä mielessä, että 2,5 mg/1,25 mg tablettivahvuuden C_{max} on hiukan (27,6 %) suurempi suhteessa annokseen kuin vertailuvahvuuden eli 40 mg/20 mg tablettien. 15 mg/7,5 mg tablettien C_{max} taas on 18,6 % vertailuvahvuutta suurempi ja 30 mg/15 mg tabletin 18,7 % vertailuvahvuutta suurempi suhteessa annokseen.

Kun terveet koehenkilöt ottavat Armoneve-valmistetta maksimiannoksina suun kautta, plasman naloksonipitoisuudet ovat niin pienet, että farmakokineettistä analyysiä ei pystytä tekemään. Farmakokineettinen analyysi voidaan kuitenkin tehdä käyttämällä naloksoni-3-glukuronidia korvaavana merkkiaineena, sillä sen pitoisuudet plasmassa ovat riittävän suuret mitattavaksi.

Runsasrasvaisen aamiaisen jälkeen oksikodonin hyötyosuus suureni keskimäärin 16 % ja sen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) keskimäärin 30 % verrattuna tilanteeseen, jossa valmiste otettiin tyhjään mahaan. Eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä, joten Armoneve-depottabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

In vitro lääkeainemetaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että Armoneve-valmisteella ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Iäkkäät potilaat

Oksikodoni:

Oksikodonin AUC_t-arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 118-prosenttiseksi (90 % luottamusväli [CI]: 103, 135) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max}-arvot suurenevät keskimäärin 114-prosenttiseksi (90 % CI: 102, 127). Oksikodonin C_{min}-arvot suurenevät keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 % CI: 107, 152).

Naloksoni:

Naloksonin AUC_t-arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 182-prosenttiseksi (90 % CI: 123, 270) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max}-arvot suurenevät keskimäärin 173-prosenttiseksi (90 % CI: 107, 280). Naloksonin C_{min}-arvot suurenevät keskimäärin 317-prosenttiseksi (90 % CI: 142, 708).

Naloksoni-3-glukuronidi:

Naloksoni-3-glukuronidin AUC_t-arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 % CI: 113, 147) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max}-arvot suurenevät keskimäärin 127-prosenttiseksi (90 % CI: 112, 144). Naloksoni-3-glukuronidin C_{min}-arvot suurenevät keskimäärin 125-prosenttiseksi (90 % CI: 105, 148).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni:

Oksikodonin AUC_{inf}-arvot suurenevät keskimäärin 143-prosenttiseksi (90 % luottamusväli [CI]: 111, 184) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 319-prosenttiseksi (90 % CI: 248, 411) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 310-prosenttiseksi (90 % CI: 241, 398) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max}-arvot suurenevät keskimäärin 120-prosenttiseksi (90 % CI: 99, 144) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 201-prosenttiseksi (90 % CI: 166, 242) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 191-prosenttiseksi (90 % CI: 158, 231) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin t_{1/2Z}-ajat pitenevät keskimäärin 108-prosenttiseksi (90 % CI: 70, 146) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 176-prosenttiseksi (90 % CI: 138, 215) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 183-prosenttiseksi (90 % CI: 145, 221) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Naloksoni:

Naloksonin AUC_t-arvot suurenevät keskimäärin 411-prosenttiseksi (90 % CI: 152, 1112) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 518-prosenttiseksi (90 % CI: 259, 31149) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 666-prosenttiseksi (90 % CI: 3944, 28847) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max}-arvot suurenevät keskimäärin 193-prosenttiseksi (90 % CI: 115, 324) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 292-prosenttiseksi (90 % CI: 3148, 8896) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 252-prosenttiseksi (90 % CI: 3124, 8830) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin t_{1/2Z}-aikaa ja vastaavaa AUC_{inf}-arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUC_t-arvoihin.

Naloksoni-3-glukuronidi:

Naloksoni-3-glukuronidin AUC_{inf}-arvot suurenevät keskimäärin 157-prosenttiseksi (90 % CI: 89, 279) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 128-prosenttiseksi (90 % CI: 72, 227) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 125-prosenttiseksi (90 % CI: 71, 222) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max}-arvot suurenevät keskimäärin 141-prosenttiseksi (90 % CI: 100, 197) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 118-

prosenttisiksi (90 % CI: 84, 166) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienenivät 98-prosenttisiksi (90 % CI: 70, 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2Z}$ -ajat pitenevät keskimäärin 117-prosenttisiksi (90 % CI: 72, 161) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lyhenivät 77-prosenttisiksi (90 % CI: 32, 121) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttisiksi (90 % CI: 49, 139) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni:

Oksikodonin AUC_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 153-prosenttisiksi (90 % luottamusväli [CI]: 130, 182) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 166-prosenttisiksi (90 % CI: 140, 196) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 224-prosenttisiksi (90 % CI: 190, 266) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 110-prosenttisiksi (90 % CI: 94, 129) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 135-prosenttisiksi (90 % CI: 115, 159) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 167-prosenttisiksi (90 % CI: 142, 196) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin $t_{1/2Z}$ -ajat pitenevät keskimäärin 149-prosenttisiksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 123-prosenttisiksi keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 142-prosenttisiksi vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Naloksoni:

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät keskimäärin 2 850-prosenttisiksi (90 % CI: 369, 22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttisiksi (90 % CI: 506, 30 243) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttisiksi (90 % CI: 984, 58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 1 076-prosenttisiksi (90 % CI: 154, 7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttisiksi (90 % CI: 123, 5 981) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttisiksi (90 % CI: 240, 11 676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin $t_{1/2Z}$ -aikaa ja vastaavaa AUC_{inf} -arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUC_t -arvoihin. Suhdelukuihin on saattanut vaikuttaa se, että plasman naloksonipitoisuuksia ei pystytty täysin selvittämään terveillä henkilöillä.

Naloksoni-3-glukuronidi:

Naloksoni-3-glukuronidin AUC_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 220-prosenttisiksi (90 % CI: 148, 327) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttisiksi (90 % CI: 249, 550) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttisiksi (90 % CI: 354, 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 148-prosenttisiksi (90 % CI: 110, 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 202-prosenttisiksi (90 % CI: 151, 271) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 239-prosenttisiksi (90 % CI: 179, 320) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2Z}$ -ajoissa ei ollut keskimäärin mitään merkitseviä eroja munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja terveiden henkilöiden välillä.

Väärinkäyttö

Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, depottabletteja ei saa puolittaa, murskata eikä pureskella, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin. Nenäannostellun naloksonin systeeminen biologinen hyötyosuus taas on merkitsevä, ja sen eliminaatio on hidasta. Näiden ominaisuuksien vuoksi Armoneve-valmisteen väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaisilla rotilla oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän anto laskimoon suhteessa 2:1 johti vieroitusoireisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän lisääntymistoksisuudesta ei ole tutkimustietoa. Kun vaikuttavia aineita tutkittiin erikseen, todettiin, että oksikodoni ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkioiden varhaiskehitykseen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille enintään 8 mg/kg annoksina. Se ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia, kun sitä annettiin rotille enintään 8 mg/kg annoksina tai kaneille 125 mg/kg annoksina. Kun kanin sikiöitä tutkittiin tilastollisesti, havaittiin kuitenkin kehitysvariaatioiden määrän annosriippuvaista suurenemista (tavallista useammilla sikiöillä oli 27 presakraalista nikamaa tai ylimääräisiä kylkiluupareja). Kun näitä parametrejä arvioitiin tilastollisesti poikueiden perusteella, vain 27 presakraalisen nikaman esiintyvyys oli suurentunut ja vain 125 mg/kg ryhmässä. Tämä annostaso aiheutti tiineille eläimille vaikeaa toksisuutta. Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin, että F1-sukupolven paino oli 6 mg/kg/vrk annoksilla pienempi kuin verrokkirottien paino. Nämä annokset alensivat emon painoa ja vähensivät sen syömää ravintomäärää (NOAEL-annos eli annos, jolla ei havaittu haittavaikutuksia, oli 2 mg/kg). Fyysisen kehityksen, heijaste- ja aistikehityksen parametreissa ja käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä ei tapahtunut muutoksia. Naloksonilla tehdyt tavanomaiset oraaliset lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että suuret oraaliset naloksoniannokset eivät olleet teratogeenisiä ja/tai alkio- tai sikiötoksisia. Ne eivät myöskään vaikuttaneet peri- tai postnataaliseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välittömästi synnytyksen jälkeen. Käytetyt annostukset aiheuttivat emoille huomattavaa toksisuutta (esim. painon laskua, kouristuksia). Eloon jääneiden poikasten kehityksessä tai käyttäytymisessä ei kuitenkaan havaittu muutoksia.

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä tai pelkällä oksikodonilla ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Suun kautta annetun naloksonin karsinogeenisuutta rotalla tutkittiin 24 kk pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin enintään 100 mg/kg vuorokausiannoksia. Tulokset viittaavat siihen, että naloksoni ei ole karsinogeeninen näissä oloissa.

Erikseen käytetyillä oksikodonilla ja naloksonilla on klastogeenistä vaikutusta *in vitro* tutkimuksissa. Samankaltaisia vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu *in vivo* edes toksisilla annoksilla. Tulokset viittaavat siihen, että hoitopitoisuuksina käytetyn Arnoneve-valmisteen mutageenisuusriski ihmisillä voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arnoneve 2,5 mg/1,25 mg

Tabletin ydin:

Hydroksipropyyliselluloosa

Etyyliselluloosa

Stearyylialkoholi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Rautaoksidi, punainen (E172)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Arnoneve 15 mg/7,5 mg

Tabletin ydin:

Hydroksipropyyliselluloosa

Etyyliselluloosa

Stearyylialkoholi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Rautaoksidi, musta (E172)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Arnoneve 30 mg/15 mg

Tabletin ydin:

Povidoni K30

Etyyliselluloosa

Stearyylialkoholi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Rautaoksidi, musta (E172)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Lapsiturvalliset PVC-/alumiinikalvosta valmistetut läpipainopakkaukset.

Pakkaus koot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 tai 100 depottablettia

Sairaalapakkaus: 100 (10 x 10) depottablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2,5 mg/1,25 mg:	34424
15 mg/7,5 mg:	34427
30 mg/15 mg:	34429

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.1.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.4.2020