

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Armoneve 5 mg/2,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Armoneve 10 mg/5 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Armoneve 20 mg/10 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Armoneve 40 mg/20 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Armoneve 5 mg/2,5 mg  
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 5 mg oksikodonklorida, što odgovara 4,5 mg oksikodona i 2,5 mg naloksonklorida kao 2,73 mg naloksonklorid dihidrata, što odgovara 2,25 mg naloksona.

Armoneve 10 mg/5 mg  
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 10 mg oksikodonklorida, što odgovara 9 mg oksikodona i 5 mg naloksonklorida kao 5,45 mg naloksonklorid dihidrata, što odgovara 4,5 mg naloksona.

Armoneve 20 mg/10 mg  
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 20 mg oksikodonklorida, što odgovara 18 mg oksikodona i 10 mg naloksonklorida kao 10,9 mg naloksonklorid dihidrata, što odgovara 9 mg naloksona.

Armoneve 40 mg/20 mg  
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 40 mg oksikodonklorida, što odgovara 36 mg oksikodona i 20 mg naloksonklorida kao 21,8 mg naloksonklorid dihidrata, što odgovara 18 mg naloksona.

Armoneve 5 mg/2,5 mg  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 71,8 mg laktoze hidrat.

Armoneve 10 mg/5 mg  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 64,3 mg laktoze hidrat.

Armoneve 20 mg/10 mg  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 54,5 mg laktoze hidrat.

Armoneve 40 mg/20 mg  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 109,0 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Armoneve 5 mg/2,5 mg

Plave, tablete u obliku kapsule deklarirane duljine 9,5 mm, s utisnutom oznakom „OXN“ s jedne strane i „5“ s druge strane.

Armoneve 10 mg/5 mg

Bijele, tablete u obliku kapsule deklarirane duljine 9,5 mm, s utisnutom oznakom „OXN“ s jedne strane i „10“ s druge strane.

Armoneve 20 mg/10 mg

Ružičaste, tablete u obliku kapsule deklarirane duljine 9,5 mm, s utisnutom oznakom „OXN“ s jedne strane i „20“ s druge strane.

Armoneve 40 mg/20 mg

Žute, tablete u obliku kapsule deklarirane duljine 14 mm, s utisnutom oznakom „OXN“ s jedne strane i „40“ s druge strane.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Za liječenje teške boli koja se odgovarajuće može suzbiti samo opioidnim analgeticima.

Za simptomatsko drugolinijsko liječenje bolesnika s teškim do vrlo teškim idiopatskim sindromom nemirnih nogu nakon neuspješne dopaminergičke terapije.

Dodan je antagonist opioida nalokson, koji sprečava pojavu konstipacije uzrokovane djelovanjem opioida blokirajući djelovanje oksikodona na lokalne opioidne receptore u crijevu.

Lijek Armoneve je indiciran u odraslih.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

#### Analgezija

Analgetska djelotvornost lijeka Armoneve odgovara učinku oksikodonklorida u obliku tableta s produljenim oslobađanjem.

Doziranje je potrebno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika.

Lijek Armoneve potrebno je primijeniti na sljedeći način:

#### Odrasli

Uobičajena početna doza za bolesnike koji nisu prije uzimali opioidne analgetike jest 10 mg/5 mg oksikodonklorida/naloksonklorida svakih 12 sati.

Dostupne su niže jačine kako bi se olakšala titracija doze na početku liječenja opioidima i za prilagodbu doze u pojedinog bolesnika.

Bolesnici koji su već uzimali opioide, liječenje mogu započeti većom dozom ovisno o njihovu prethodnu iskustvu s primjenom opioida.

Najveća dnevna doza jest 160 mg oksikodon klorida i 80 mg naloksonklorida. Najveća dnevna doza namijenjena je isključivo bolesnicima koji su prethodno bili održavani na stabilnoj dnevnoj dozi i kojima je bilo potrebno povećati dozu. Ako se razmatra povećanje doze, potrebna je posebna pažnja u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega i s blagim jetrenim oštećenjem. Za bolesnike koji trebaju veće doze može se razmotriti primjena dodatne doze oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem u istim vremenskim razmacima. Pritom treba paziti da se ne prekorači najveća dnevna doza od 400 mg oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem. U slučaju primjene dodatne doze oksikodonklorida može biti smanjeno povoljno djelovanje naloksonklorida na funkciju crijeva.

Potpuni prekid primjene lijeka Armoneve nakon kojeg slijedi primjena drugog opioida može uzrokovati pogoršanje funkcije crijeva.

Neki bolesnici koji uzimaju lijek Armoneve u skladu s uobičajenim načinom doziranja, za suzbijanje probijajuće boli dodatno trebaju analgetike s trenutačnim oslobađanjem kao „spasonosni“ lijek. Lijek Armoneve je farmaceutski oblik tablete s produljenim oslobađanjem te stoga nije namijenjen za liječenje probijajuće boli. Za liječenje probijajuće boli jednokratna doza „spasonosnog lijeka“ mora odgovarati približno 1/6 dnevne doze oksikodonklorida. Ako bolesnik treba više od dvije „spasonosne“ doze na dan, to je obično indikacija za povećanje doziranja. Ovo povećanje doziranja treba provoditi postupno, obično svakih 1–2 dana po 5 mg/2,5 mg oksikodonklorida/naloksonklorida dva puta na dan ili, ako je neophodno, 10 mg/5 mg oksikodonklorida/naloksonklorida, dok se ne postigne stabilna doza. Cilj je titracije postići za svakog bolesnika ponaosob odgovarajuće doziranje dva puta na dan kojim će se održavati zadovoljavajuća analgezija uz primjenu spasonosnog lijeka što je manje moguće, dokle god je potrebno liječenje boli.

Lijek Armoneve se primjenjuje u utvrđenoj terapijskoj dozi, prema unaprijed zadanom rasporedu, dva puta na dan. Takvo simetrično doziranje (jednaka doza ujutro i navečer) u zadanim vremenskim razmacima (svakih 12 sati) odgovara većini bolesnika. Međutim, nekim bolesnicima, ovisno o individualnom tipu boli, može biti korisnije asimetrično doziranje prilagođeno njihovom obrascu boli. Općenito treba odabrati najmanju dozu kojom se postiže učinkovita analgezija.

Pri liječenju boli koja nije posljedica maligne bolesti uobičajene dnevne doze do 40 mg/20 mg oksikodon klorida/naloksonklorida su obično dovoljne, ali ponekad su potrebne i veće doze.

Za doze koje se ne mogu postići primjenom ove jačine dostupne su i druge jačine ovoga lijeka.

### Sindrom nemirnih nogu

Lijek Armoneve je indiciran za bolesnike koji pate od sindroma nemirnih nogu najmanje 6 mjeseci. Simptomi sindroma nemirnih nogu moraju biti prisutni svakodnevno i tijekom dana ( $\geq 4$  dana/tjedan). Lijek Armoneve treba primijeniti nakon neuspjeha prethodnog dopaminergičkog liječenja. Neuspješno dopaminergičko liječenje definira se kao nezadovoljavajući početni odgovor, odgovor koji je s vremenom postao nezadovoljavajući, augmentacija ili neprihvatljiva razina podnošljivosti unatoč odgovarajućim dozama. Prethodno liječenje najmanje jednim dopaminergičkim lijekom u načelu bi trebalo trajati 4 tjedna. U slučaju neprihvatljive podnošljivosti dopaminergičke terapije može se prihvatiti i kraće razdoblje.

Dozu je potrebno prilagoditi osjetljivosti pojedinog bolesnika.

Liječenje lijekom Armoneve u bolesnika sa sindromom nemirnih nogu mora se provoditi pod nadzorom kliničara s iskustvom u liječenju sindroma nemirnih nogu.

Lijek Armoneve treba primjenjivati na sljedeći način:

### Odrasli

Uobičajena početna doza je 5 mg/2,5 mg oksikodonklorida/naloksonklorida svakih 12 sati.

U slučaju da su potrebne više doze preporučuje se tjedna titracija. Srednja vrijednost dnevne doze u glavnom ispitivanju bila je 20 mg/10 mg oksikodonklorida/naloksonklorida. Nekim bolesnicima mogu koristiti više dnevne doze do najviše 60 mg/30 mg oksikodonklorida/naloksonklorida.

Lijek Armoneve se primjenjuje u utvrđenoj terapijskoj dozi, prema unaprijed zadanom rasporedu, dva puta na dan. Takvo simetrično doziranje (jednaka doza ujutro i navečer) u zadanim vremenskim razmacima (svakih 12 sati) odgovara većini bolesnika. Međutim, nekim bolesnicima, ovisno o njihovoj specifičnoj situaciji, moglo bi koristiti asimetrično doziranje prilagođeno pojedinom bolesniku. Općenito treba odabrati najmanju djelotvornu dozu.

Za doze koje se ne mogu postići primjenom ove jačine dostupne su i druge jačine ovoga lijeka.

### Analgezija/sindrom nemirnih nogu

Posebne populacije

#### Stariji bolesnici

Kao i kod mladih odraslih osoba, doziranje je potrebno prilagoditi jačini boli ili simptomima sindroma nemirnih nogu i osjetljivosti pojedinog bolesnika.

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Kliničko ispitivanje pokazalo je da su u bolesnika s oštećenjem jetre povećane koncentracije oksikodona i naloksona u plazmi. Povišenje koncentracije naloksona bilo je veće nego oksikodona (vidjeti dio 5.2). Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona u bolesnika s oštećenjem jetre još nije utvrđen. Potreban je oprez kad se lijek Armoneve primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Primjena lijeka Armoneve u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Kliničko ispitivanje pokazalo je da su u bolesnika s oštećenjem bubrega povećane koncentracije oksikodona i naloksona u plazmi (vidjeti dio 5.2). Povećanje koncentracija naloksona bilo je veće nego oksikodona. Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona u bolesnika s oštećenjem bubrega još nije utvrđen. Potreban je oprez kad se lijek Armoneve primjenjuje u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Armoneve u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Primjena kroz usta.

Utvrđena terapijska doza lijeka Armoneve primjenjuje se dva puta na dan prema unaprijed utvrđenom vremenskom rasporedu.

Tablete s produljenim oslobađanjem treba uzeti s dovoljno tekućine, neovisno o obroku. Tablete se moraju progutati cijele, ne smije ih se lomiti, žvakati niti drobiti (vidjeti dio 4.4).

### Trajanje liječenja

Trajanje liječenja lijekom Armoneve ne smije biti duže nego što je nužno potrebno. Ako priroda i težina bolesti zahtijevaju dugotrajno liječenje, bolesnika treba pažljivo i redovito nadzirati kako bi se utvrdilo postoji li potreba za nastavkom liječenja i u kojoj mjeri.

### Analgezija

Ako bolesnik više ne treba liječenje opioidima, preporučuje se postupno smanjivati dozu lijeka (vidjeti dio 4.4).

### Sindrom nemirnih nogu

Tijekom liječenja lijekom Armoneve potrebno je provoditi kliničku procjenu bolesnika najmanje jedanput svaka tri mjeseca. Liječenje se smije nastaviti samo ako se smatra da je lijek Armoneve djelotvoran i da koristi nadmašuju nuspojave i moguće štetne učinke kod pojedinih bolesnika. Prije nastavka liječenja sindroma nemirnih nogu dulje od godinu dana, treba razmotriti režim postupnog smanjivanja doze lijeka Armoneve tijekom razdoblja od približno tjedan dana kako bi se utvrdilo je li nastavak liječenja lijekom Armoneve indiciran.

Ako bolesniku više nije potrebna opioidna terapija, preporučuje se prekinuti liječenje postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od približno tjedan dana kako bi se smanjio rizik od pojave reakcije ustezanja (vidjeti dio 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška respiratorna depresija s hipoksijom i/ili hiperkapnijom.
- Teška kronična opstruktivna bolest pluća.
- Plućno srce.
- Teška bronhalna astma.
- Paralitički ileus koji nije posljedica liječenja opioidima.
- Umjereno do teško oštećenje jetre.

Dodatno za sindrom nemirnih nogu:

- Zloupotrebna opioida u anamnezi.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez pri primjeni ovih tableta u bolesnika s:

- teškim oštećenjem respiratorne funkcije
- apnejom u spavanju
- istodobnom primjenom depresora SŽS-a (vidjeti dolje i dio 4.5)
- inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI, vidjeti dolje i dio 4.5)
- tolerancijom, fizičkom ovisnošću i ustezanjem (vidjeti dolje)
- psihološkom ovisnošću [adikcija], profilom zlouporabe i poviješću zlouporabe supstanci i/ili alkohola (vidjeti dolje)
- starijih ili nemoćnih osoba
- ozljedom glave, intrakranijalnom lezijom ili povećanim intrakranijalnim tlakom, smanjenom razinom svijesti nepoznatog porijekla
- epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije
- hipotenzijom
- hipertenzijom
- pankreatitisom
- blagim oštećenjem funkcije jetre
- oštećenom bubrežnom funkcijom
- paralitičkim ileusom uzrokovanim opioidima
- miksedemom
- hipotireodizmom
- Addisonovom bolešću (adrenalna kortikalna insuficijencija)
- hipertrofijom prostate
- toksičnom psihozom
- alkoholizmom
- deliriumom tremens
- kolelitijazom
- postojećim kardiovaskularnim bolestima

##### Respiratorna depresija

Primarni rizik kod prekomjerne primjene opioida je respiratorna depresija.

##### *Poremećaji disanja povezani sa spavanjem*

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

##### *Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:*

Istodobna primjena opioida, uključujući oksikodonklorid, i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju lijeka Arnoneve i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5).

##### Inhibitori monoaminoooksidaze

Arnoneve se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji uzimaju inhibitore MAO ili koji su primili inhibitore MAO u prethodna dva tjedna.

Preporučuje se oprez kada se ovim tabletama liječe bolesnici koji uz sindrom nemirnih nogu imaju i sindrom apneje u snu jer postoji aditivni rizik od respiratorne depresije. Nema podataka o tom riziku jer bolesnici s apnejom u snu nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje.

Oprez je također potreban kod primjene lijeka Armoneve u bolesnika s blagim oštećenjem jetre ili bubrega. Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega naročito je potreban strog liječnički nadzor.

Pojava proljeva može biti posljedica djelovanja naloksona.

#### Tolerancija, fizička ovisnost i ustezanje

Tijekom dugotrajne primjene bolesnici mogu razviti toleranciju na lijek te će biti potrebne veće doze za održavanje željenog učinka. Kronična primjena lijeka Armoneve može izazvati razvoj fizičke ovisnosti. Simptomi ustezanja mogu se javiti nakon naglog prekida liječenja. Ako liječenje više nije potrebno, preporučuje se postupno smanjivanje dnevne doze kako bi se spriječila pojava simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2).

Armoneve nije prikladan za liječenje simptoma ustezanja.

Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Armoneve u liječenju sindroma nemirnih nogu duljem od 1 godine (vidjeti dio 4.2).

Psihološka ovisnost [adikcija], profil zlorabe i povijest zlorabe supstanci i/ili alkohola  
Primjena opioidnih analgetika, pa tako i lijeka Armoneve, može uzrokovati razvoj psihičke ovisnosti. Ove tablete je potrebno s osobitim oprezom primjenjivati u bolesnika s anamnezom zlorabe alkohola i lijekova. Profil zlorabe samog oksikodona sličan je onome drugih jakih agonista opioida.

Da bi se sačuvalo svojstvo produljenog oslobađanja tih tableta, tablete s produljenim oslobađanjem se moraju progutati cijele, ne smije ih se lomiti, žvakati ili drobiti. Lomljenje, žvakanje ili drobljenje tableta s produljenim oslobađanjem prije gutanja uzrokuje ubrzano oslobađanje djelatnih tvari i apsorpciju potencijalno smrtonosne doze oksikodona (vidjeti dio 4.9).

Bolesnici u kojih je nastupila somnolencija i/ili epizoda iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima. Nadalje, može se razmotriti smanjenje doze ili završetak terapije. Zbog mogućih aditivnih učinaka, bolesnicima koji u kombinaciji s lijekom Armoneve uzimaju i druge lijekove sa sedativnim učinkom treba savjetovati da budu oprezni (vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Istodobna primjena alkohola i lijeka Armoneve može povećati rizik od nuspojava lijeka Armoneve: istodobna primjena mora se izbjeđavati.

Nema kliničkog iskustva s bolesnicima oboljelima od zloćudnih novotvorina povezanih s karcinomatozom peritoneja ili subokluzivnim sindromom u uznapredovalom stadiju raka probavnog sustava i zdjelice. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Armoneve u toj populaciji bolesnika.

Primjena lijeka Armoneve se ne preporučuje prije operacije ni u prvih 12–24 sata nakon operacije. Ovisno o tipu i opsegu operativnog zahvata, izabranoj metodi anestezije, drugim primijenjenim lijekovima i individualnom stanju bolesnika, točno vrijeme početka primjene lijeka Armoneve nakon operacije ovisi o pažljivoj procjeni odnosa rizika i koristi za svakog bolesnika posebno.

Osobe koje su ovisne o psihoaktivnim tvarima (drogama) treba odlučno odvratiti od svakog pokušaja zlorabe lijeka Armoneve.

Ako osoba koja je ovisna o agonistima opioida, kao što su heroin, morfin ili metadon, zlorabi lijek Armoneve parenteralnim, intranazalnim ili oralnim putem, očekuje se pojava izraženih simptoma ustezanja zbog antagonističkog djelovanja naloksona na opioidne receptore ili pojačavanje već postojećih simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.9).

Opioidi poput oksikodona mogu utjecati na hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne ili -gonadalne osi. Neke promjene koje se mogu opaziti uključuju povišenje prolaktina u serumu i sniženja kortizola i testosterona u plazmi. Klinički se simptomi mogu manifestirati iz ovih hormonalnih promjena.

U bolesnika koji se dugo liječe opioidima, prelazak na Armoneve u početku može izazvati simptome ustezanja ili proljev.

Može se javiti hiperalgezija koja neće odgovoriti na daljnje povećanje doze oksikodona, osobito kod visokih doza. Možda će trebati smanjiti dozu oksikodona ili prijeći na drugi opioid.

Ove se tablete s produljenim oslobađanjem sastoje od dvostrukog polimernog matriksa koji je namijenjen samo za primjenu kroz usta. Zlouporaba sastojaka tableta s produljenim oslobađanjem (posebno talka) na način da se primjenjuju parenteralnim injekcijama može uzrokovati lokalnu nekrozu tkiva i plućne granulome ili može izazvati druge ozbiljne, potencijalno smrtonosne nuspojave.

Prazan matriks tablete s produljenim oslobađanjem može se vidjeti u stolici.

Primjena lijeka Armoneve može uzrokovati pozitivan rezultat doping testa. Primjena lijeka Armoneve za poboljšanje psihofizičke izdržljivosti (kao doping) može teško narušiti zdravlje.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom ukupne laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi smjeli uzimati lijek Armoneve.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka na depresiju središnjeg živčanog sustava. Potrebno je ograničiti dozu i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4). Tvari koje smanjuju aktivnost središnjeg živčanog sustava uključuju, ali nisu ograničeni na druge opioide, gabapentinoide poput pregabalina, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine), antidepresive, antipsihotike, antihistaminike i antiemetike.

Armoneve se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju inhibitore MAO ili su primali inhibitore MAO tijekom prethodna dva tjedna.

Istodobna primjena oksikodona sa serotoninskim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), može prouzročiti serotoninsku toksičnost. Simptomi serotoninske toksičnosti mogu uključivati promjene u mentalnom statusu (npr. agitacija, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, labilni krvni tlak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. pojačani refleksi, nedostatak koordinacije, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Oksikodon se treba pažljivo upotrebljavati, a doza se možda treba smanjiti kod bolesnika koji uzimaju ove lijekove.

Alkohol može pojačati farmakodinamičke učinke lijeka Armoneve; istodobna primjena mora se izbjegavati.

Pri istodobnoj primjeni oksikodona i kumarinskih antikoagulansa, u pojedinaca su zapažene klinički značajne promjene vrijednosti INR-a (engl. *International Normalized Ratio*) u oba smjera.

Oksikodon se primarno metabolizira putem CYP3A4 i djelomično putem CYP2D6 (vidjeti dio 5.2). Aktivnosti tih metaboličkih putova mogu inhibirati ili inducirati različiti istodobno primijenjeni lijekovi ili prehrambeni elementi. Doze lijeka Armoneve će shodno tome možda trebati prilagoditi.



Inhibitori CYP3A4, kao što su makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotici (npr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitori proteaze (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidin i sok od grejpa, mogu izazvati smanjenje klirensa oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Možda će biti potrebno smanjenje doze i posljedična ponovna titracija lijeka Armoneve.

Induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava, mogu inducirati metabolizam oksikodona i povećati klirens lijeka, što dovodi do smanjenja koncentracije oksikodona u plazmi. Potreban je oprez te će za postizanje odgovarajuće razine kontrole simptoma možda biti potrebna daljnja titracija.

Teoretski, lijekovi koji inhibiraju aktivnost CYP2D6, kao što su paroksetin, fluoksetin i kinidin, mogu smanjiti klirens oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Istodobna primjena s inhibitorima CYP2D6 ima zanemariv učinak na eliminaciju oksikodona i ne utječe na farmakodinamičke učinke oksikodona.

*In vitro* ispitivanja metabolizma pokazala su da se ne očekuje pojava klinički značajnih interakcija između oksikodona i naloksona. Vjerojatnost pojave klinički značajnih interakcija između paracetamola, acetilsalicilne kiseline ili naltreksona i kombinacije oksikodona s naloksonom u terapijskim koncentracijama je minimalna.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Armoneve u trudnica i tijekom poroda. Ograničeni podaci o primjeni oksikodona tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na mogućnost povećanog rizika od kongenitalnih malformacija. Za nalokson nema dovoljno kliničkih podataka o izloženim trudnoćama. Međutim, sustavna izloženost žena naloksonu nakon primjene lijeka Armoneve relativno je mala (vidjeti dio 5.2). I oksikodon i nalokson prolaze u posteljicu. Nisu provedena istraživanja na životinjama s kombinacijom oksikodona i naloksona (vidjeti dio 5.3). Istraživanja na životinjama u kojima su primjenjivani posebno oksikodon ili nalokson nisu pokazala teratogene ni embriotoksične učinke.

Dugotrajna primjena oksikodona tijekom trudnoće može izazvati pojavu simptoma ustezanja u novorođenčeta. Ako se oksikodon primjenjuje tijekom porođaja, može uzrokovati respiratornu depresiju u novorođenčeta.

Lijek Armoneve smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako korist jasno premašuje potencijalne rizike za još nerođeno dijete ili novorođenče.

##### Dojenje

Oksikodon se izlučuje u majčino mlijeko. Mjerenja su pokazala da je omjer koncentracija u majčinom mlijeku i plazmi 3, 4 : 1. Stoga postoji mogućnost da će oksikodon djelovati na dijete koje doji. Nije poznato izlučuje li se i nalokson u majčino mlijeko. Međutim, nakon uzimanja lijeka Armoneve sistemske razine naloksona vrlo su niske (vidjeti dio 5.2).

Rizik za dijete koje doji se ne može isključiti, posebno ako majka koja doji višekratno uzima lijek Armoneve.

Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja lijekom Armoneve.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku oksikodona i naloksona na plodnost u ljudi. Nije bilo učinka na parenje ili plodnost u štakora liječenih lijekom Armoneve (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lijek Armoneve umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To je posebno izraženo na početku liječenja, nakon povećanja doze ili promjene lijeka i ako se lijek Armoneve primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji djeluju inhibicijski na SŽS. Bolesnicima koji su postigli stabilnu terapijsku dozu ne treba nužno zabraniti upravljanje vozilima ili rad sa strojevima. Stoga se bolesnici trebaju savjetovati sa svojim liječnikom o tome je li im dopušteno upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Bolesnike liječene lijekom Armoneve u kojih nastupe somnolencija i/ili epizode iznenadnog usnivanja mora se upozoriti da ne smiju upravljati vozilima niti sudjelovati u aktivnostima u kojima bi smanjena budnost mogla njih ili druge osobe dovesti u opasnost od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. rad sa strojevima) sve dok se takve rekurentne epizode i somnolencija ne povuku (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

### **4.8 Nuspojave**

Učestalost nuspojava određena je prema sljedećim smjernicama:

- vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

#### **Nuspojave kod liječenja boli**

##### Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: preosjetljivost

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjenje apetita do potpunog gubitka apetita

##### Psijatrijski poremećaji

Često: nesanica

Manje često: poremećaj razmišljanja, anksioznost, konfuzno stanje, depresija, smanjen libido, nervoza, nemir

Rijetko: ovisnost (vidjeti dio 4.4)

Nepoznato: euforično raspoloženje, halucinacije, noćne more, agresija

##### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja, somnolencija

Manje često: konvulzije (posebno u osoba s epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za pojavu konvulzija), poremećaj pažnje, disgeuzija, poremećaj govora, sinkopa, tremor, letargija

Nepoznato: parestezija, sedacija, sindrom apneje u snu (vidjeti dio 4.4)

##### Poremećaji oka

Manje često: oštećenje vida

### Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

### Srčani poremećaji

Manje često: angina pectoris (posebno u bolesnika koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija), palpitacije

Rijetko: tahikardija

### Krvožilni poremećaji

Često: navala vrućine

Manje često: snižen krvni tlak, povišen krvni tlak

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: dispneja, rinoreja, kašalj

Rijetko: zijevanje

Nepoznato: respiratorna depresija

### Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u abdomenu, konstipacija, proljev, suha usta, dispepsija, povraćanje, mučnina, flatulencija

Manje često: distenzija abdomena

Rijetko: promjene na zubima

Nepoznato: podrigivanje

### Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišeni jetreni enzimi, žučne kolike

### Poremećaji kože i potkožnog sustava

Često: pruritus, kožne reakcije, hiperhidroza

### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: mišićni spazmi, trzanje mišića, mialgija

### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: neodgodiva potreba za mokrenjem

Nepoznato: retencija mokraće

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: erektilna disfunkcija

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, umor

Manje često: bol u prsištu, zimica, sindrom ustezanja, malaksalost, bol, periferni edem, žed

### Pretrage

Manje često: smanjenje težine

Rijetko: povećanje težine

### Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Manje često: ozljeda zbog nezgode

### Za djelatnu tvar oksikodonklorid poznate su sljedeće dodatne nuspojave:

Zbog svojih farmakoloških svojstava oksikodonklorid može uzrokovati respiratornu depresiju, miozu, bronhalni spazam i spazme glatkih mišića te suprimirati refleks kašlja.

### Infekcije i infestacije

Rijetko: herpes simpleks

### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: anafilaktička reakcija

### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: dehidracija

Rijetko: povećan apetit

### Psihijatrijski poremećaji

Često: promjene raspoloženja i osobnosti, smanjena aktivnost, psihomotorička hiperaktivnost

Manje često: agitacija, poremećaji percepcije (npr. derealizacija)

### Poremećaji živčanog sustava

Manje često: poremećaj koncentracije, migrena, hipertonija, nevoljne mišićne kontrakcije, hipoestezija, poremećaj koordinacije

Nepoznato: hiperalgezija

### Poremećaji uha i labirinta

Manje često: oštećenje sluha

### Krvožilni poremećaji

Manje često: vazodilatacija

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Manje često: disfonija

### Poremećaji probavnog sustava

Često: štucanje

Manje često: disfagija, ileus, ulceracije u ustima, stomatitis

Rijetko: melena, krvarenje iz desni

Nepoznato: zubni karijes

### Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: kolestaza

### Poremećaji kože i potkožnog sustava

Manje često: suha koža

Rijetko: urtikarija

### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: dizurija

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: hipogonadizam

Nepoznato: amenoreja

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: edem, tolerancija na lijek

Nepoznato: sindrom ustezanja u novorođenčeta

### **Nuspojave kod liječenja sindroma nemirnih nogu**

U sljedećem su popisu navedene nuspojave primijećene tijekom liječenja lijekom Armoneve u 12-tjednom, randomiziranom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju s ukupno 150 bolesnika

liječenih lijekom Armoneve i 154 bolesnika koja su primali placebo, u kojem su se primjenjivale dnevne doze oksikodonklorida/naloksonklorida između 10 mg/5 mg i 80 mg/40 mg. Nuspojave na lijek povezane s primjenom lijeka Armoneve u liječenju boli, a koje nisu primijećene u ispitivanoj populaciji sa sindromom nemirnih nogu navedene su s nepoznatom učestalošću.

#### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: preosjetljivost

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjenje apetita do potpunog gubitka apetita

#### Psihijatrijski poremećaji

Često: nesanica, depresija

Manje često: smanjen libido, napadaji spavanja

Nepoznato: poremećaj razmišljanja, anksioznost, konfuzno stanje, nervoza, nemir, euforično raspoloženje, halucinacije, noćne more, ovisnost, agresija

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja, somnolencija

Često: omaglica, poremećaj pažnje, tremor, parestezija

Manje često: disgeuzija

Nepoznato: konvulzije (posebno u osoba s epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za pojavu konvulzija), sedacija, poremećaj govora, sinkopa, letargija

#### Poremećaji oka

Često: oštećenje vida

#### Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

#### Srčani poremećaji

Nepoznato: angina pectoris (posebno u bolesnika koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija), palpitacije, tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Često: navala vrućine, snižen krvni tlak, povišen krvni tlak

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Manje često: dispneja

Nepoznato: kašalj, rinoreja, respiratorna depresija, zijevanje

#### Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: konstipacija, mučnina

Često: bol u abdomenu, suha usta, povraćanje

Manje često: flatulencija

Nepoznato: distenzija abdomena, proljev, dispepsija, podrigivanje, promjene na zubima

#### Poremećaji jetre i žuči

Često: povišeni jetreni enzimi (povišene razine alanin aminotransferaze, povišene razine gama glutamiltransferaze)

Nepoznato: žučne kolike

#### Poremećaji kože i potkožnog sustava

Vrlo često: hiperhidroza

Često: pruritus, kožne reakcije

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: mišićni spazmi, trzanje mišića, mialgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: neodgovorna potreba za mokrenjem, retencija mokraće

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: erektilna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor

Često: bol u prsištu, zimica, žeđ, bol

Manje često: sindrom ustezanja, periferni edem

Nepoznato: malaksalost, astenija

Pretrage

Nepoznato: smanjenje težine, povećanje težine

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Manje često: ozljeda zbog nezgode

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

## 4.9 Predoziranje

*Simptomi trovanja*

Ovisno o anamnezi bolesnika, predoziranje lijekom Arnoneve može se očitovati simptomima koji su rezultat bilo djelovanja oksikodona (agonist opioidnih receptora) bilo naloksona (antagonist opioidnih receptora).

Simptomi predoziranja oksikodonom uključuju miozu, depresiju disanja, somnolenciju koja napreduje prema stuporu, hipotoniju, bradikardiju te hipotenziju. Koma, nekardiogeni plućni edem i zatajenje cirkulacije mogu se javiti u težim slučajevima i dovesti do smrtnog ishoda.

Pojava simptoma predoziranja koji su posljedica samo naloksona malo je vjerojatna.

*Liječenje trovanja*

Simptome ustezanja koji su nastali zbog predoziranja naloksonom treba liječiti simptomatski pod strogim liječničkim nadzorom.

Klinički simptomi koji upućuju na predoziranje oksikodonom mogu se liječiti primjenom antagonista opioida (npr. intravenska primjena 0,4-2 mg naloksonklorida). Primjena se, ovisno o kliničkoj potrebi, može ponavljati u intervalima od 2 do 3 minute. Može se primijeniti i infuzija 2 mg naloksonklorida u 500 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijeva klorida ili 50 mg/ml (5%) glukoze (0,004 mg/ml naloksona). Brzina infuzije se mora prilagoditi prethodno primijenjenim bolusnim dozama i kliničkom odgovoru bolesnika na liječenje.

Može se razmotriti i ispiranje želuca.

Za liječenje cirkulacijskog šoka koji prati predoziranje po potrebi se provode potporne mjere (umjetno disanje, kisik, vazopresori i nadoknada tekućine infuzijom). Kardijalni arrest ili aritmije ponekad mogu

zahtijevati masažu srca ili defibrilaciju. Po potrebi se provodi umjetno disanje. Mora se održavati metabolizam tekućine i elektrolita.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; Opioidi; Prirodni alkaloidi opija  
ATK oznaka: N02AA55

#### *Mehanizam djelovanja*

Oksikodon i nalokson imaju afinitet za kapa, mi i delta opioidne receptore u mozgu, kralježničnoj moždini i perifernim organima (npr. crijevu). Oksikodon djeluje kao agonist tih opioidnih receptora i vezuje se za endogene opioidne receptore u SŽS-u. Za razliku od oksikodona, nalokson je čisti antagonist koji djeluje na sve tipove opioidnih receptora.

#### *Farmakodinamički učinci*

Zbog izraženog metabolizma prvog prolaza kroz jetru, bioraspoloživost naloksona nakon peroralne primjene iznosi < 3%. Stoga je mala vjerojatnost pojave klinički značajnih sustavnih učinaka naloksona. Nalokson smanjuje poremećaje crijevnih funkcija koji su inače karakteristični za liječenje opioidima tako što lokalno kompetitivno antagonistički utječe na djelovanje oksikodona na opioidne receptore u crijevu.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost*

Za učinke opioida na endokrini sustav, vidjeti dio 4.4.

Preklinička ispitivanja pokazuju različite učinke prirodnih opioida na dijelove imunskog sustava. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Nije poznato ima li oksikodon, kao polusintetski opioid, slične učinke na imunski sustav kao i prirodni opioidi.

#### Analgezija

U dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u trajanju od 12 tjedana bila su uključena 322 bolesnika s konstipacijom uzrokovanom liječenjem opioidima. Bolesnici koji su liječeni kombinacijom oksikodon klorida i naloksonklorida imali su u prosjeku jedno dodatno potpuno spontano pražnjenje crijeva (bez primjene laksativa) u zadnjem tjednu liječenja u usporedbi s bolesnicima koji su nastavili uzimati samo oksikodonklorid u obliku tableta s produljenim oslobađanjem ( $p < 0,0001$ ). Primjena laksativa u prva četiri tjedna liječenja bila je značajno manja u skupini bolesnika koji su uzimali kombinaciju oksikodon-nalokson u odnosu na skupinu koja je uzimala samo oksikodon (31% naspram 55%,  $p < 0,0001$ ). Slične rezultate pokazalo je i ispitivanje s 265 bolesnika bez maligne bolesti. U tom su ispitivanju uspoređivane dnevne doze kombinacije oksikodonklorida i nalokson klorida od 60 mg/30 mg do 80 mg/40 mg s monoterapijom oksikodonklorida u istom rasponu doza.

#### Sindrom nemirnih nogu

U 12-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju djelotvornosti, 150 bolesnika koji su u trenutku randomizacije imali težak do vrlo težak idiopatski sindrom nemirnih nogu, liječeno je oksikodon kloridom/naloksonkloridom. Težak sindrom definira se kao rezultat između 21 i 30 na Internacionalnoj ljestvici za ocjenu težine sindroma nemirnih nogu (engl. *International Restless Leg Syndrome*, IRLS), a vrlo težak sindrom kao IRLS rezultat između 31 i 40. Bolesnici su tijekom čitava razdoblja liječenja pokazivali klinički relevantno i statistički značajno poboljšanje srednje vrijednosti IRLS rezultata u usporedbi s placebo, uz smanjenje srednje vrijednosti IRLS rezultata za 5,9 bodova u odnosu na placebo u 12. tjednu (za bolesnike koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju pretpostavlja se učinak sličan onome u bolesnika koji su završili ispitivanje uz placebo, što je vrlo konzervativan pristup). Početak djelotvornosti zabilježen je već od 1. tjedna liječenja. Slični su rezultati zabilježeni i za poboljšanje težine simptoma sindroma nemirnih nogu (mjereno rezultatom na ljestvici za ocjenu težine simptoma sindroma nemirnih nogu RLS-6), kvalitetu života mjerenu upitnikom QoL-RLS (engl. *Quality of Life – Restless Leg syndrome*), kvalitetu sna (mjereno rezultatom

na ljestvici za ocjenu kvalitete sna iz ispitivanja MOS [engl. *Medical Outcomes Study sleep scale*] i udio ispitanika s remisijom bolesti prema IRLS rezultatu. Nijedan ispitanik nije imao potvrđen slučaj augmentacije tijekom ispitivanja.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Oksikodonklorid

#### *Apsorpcija*

Apsolutna bioraspoloživost oksikodona nakon peroralne primjene je visoka i iznosi do 87%.

#### *Distribucija*

Nakon apsorpcije oksikodon se raspodjeljuje po cijelom tijelu. Oko 45% vezuje se za proteine plazme. Oksikodon prolazi kroz posteljicu i može se pronaći u majčinom mlijeku.

#### *Biotransformacija*

Oksikodon se metabolizira u crijevu i jetri u noroksikodon i oksimorfon te različite konjugate glukuronida. Noroksikodon, oksimorfon i noroksimorfon nastaju preko sustava citokroma P450. Kinidin smanjuje stvaranje oksimorfona u ljudi bez značajnijeg utjecaja na farmakodinamiku oksikodona. Utjecaj metabolita na ukupan farmakodinamički učinak oksikodona je zanemariv.

#### *Eliminacija*

Oksikodon i njegovi metaboliti izlučuju se urinom i fecesom.

### Naloksonklorid

#### *Apsorpcija*

Nakon peroralne primjene nalokson ima vrlo nisku sustavnu bioraspoloživost, koja iznosi < 3%.

#### *Distribucija*

Nalokson prolazi kroz posteljicu. Nije poznato izlučuje li se nalokson u majčino mlijeko.

#### *Biotransformacija i eliminacija*

Poluvijek u plazmi nakon parenteralne primjene iznosi približno jedan sat. Trajanje djelovanja ovisi o dozi i putu primjene. Intramuskularna injekcija ima dugotrajniji učinak u odnosu na intravenske doze. Nalokson se metabolizira u jetri i izlučuje mokraćom. Glavni metaboliti su glukuronidni oblik naloksona, 6 $\beta$ -naloksol i njegov glukuronidni oblik.

### Kombinacija oksikodonklorida/naloksonklorida

#### *Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi*

Farmakokinetička svojstva oksikodona u lijeku Armoneve jednako su vrijedna onima u tabletama oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem koje se primjenjuju istodobno s tabletama naloksonklorida s produljenim oslobađanjem.

Sve jačine lijeka Armoneve međusobno su zamjenjive.

Nakon peroralne primjene najveće doze lijeka Armoneve u zdravih ispitanika, koncentracije naloksona u plazmi su tako niske da nije moguće provesti farmakokinetičku analizu. Kako bi se provele farmakokinetičke analize, korišten je zamjenski biljeg, nalokson-3-glukuronid, jer je njegova koncentracija u plazmi dovoljno visoka da se može izmjeriti.

Nakon punomasnog doručka, bioraspoloživost i vršne koncentracije oksikodona u plazmi ( $C_{max}$ ) povišene su za prosječno 16% odnosno 30% u usporedbi s onima izmjerenima kod primjene natašte. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima, stoga se Armoneve tablete s produljenim oslobađanjem mogu uzimati neovisno o obroku (vidjeti dio 4.2).



Ispitivanja metabolizma lijeka provedena u *in vitro* uvjetima pokazala su da je pojava klinički značajnih interakcija koje bi uključivale lijek Armoneve malo vjerojatna.

### Stariji bolesnici

#### *Oksikodon*

U starijih je  $AUC_{\tau}$  oksikodona u prosjeku povećan na 118% (90% C.I.: 103, 135) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca.  $C_{\max}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 114% (90% C.I.: 102, 127).  $C_{\min}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 128% (90% C.I.: 107, 152).

#### *Nalokson*

U starijih je  $AUC_{\tau}$  naloksona u prosjeku povećan na 182% (90% C.I.: 123, 270) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca.  $C_{\max}$  naloksona u prosjeku je povećan na 173% (90% C.I.: 107, 280).  $C_{\min}$  naloksona u prosjeku je povećan na 317% (90% C.I.: 142, 708).

#### *Nalokson-3-glukuronid*

U starijih je  $AUC_{\tau}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku povećan na 128% (90% C.I.: 113, 147) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca.  $C_{\max}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 127% (90% C.I.: 112, 144).  $C_{\min}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 125% (90% C.I.: 105, 148).

### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

#### *Oksikodon*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $AUC_{INF}$  za oksikodon u prosjeku je povećan na 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411), odnosno 310% (90% C.I.: 241, 398).  $C_{\max}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) odnosno 191% (90% C.I.: 158, 231) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $t_{1/2Z}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) odnosno 183% (90% C.I.: 145, 221).

#### *Nalokson*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $AUC_{\tau}$  naloksona je u prosjeku povećan na 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) odnosno 10666% (90% C.I.: 3944, 28847).  $C_{\max}$  naloksona u prosjeku se povećao na 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896), odnosno 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka za  $t_{1/2Z}$  te odgovarajući  $AUC_{INF}$  naloksona, oni nisu izračunati. Stoga se usporedbe bioraspodivnosti za nalokson temelje na vrijednostima  $AUC_{\tau}$ .

#### *Nalokson-3-glukuronid*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $AUC_{INF}$  za nalokson-3-glukuronid u prosjeku je povećan na 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227), odnosno 125% (90% CI: 71, 222).  $C_{\max}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku se povećao na 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166), odnosno smanjio na 98% (90% C.I.: 70, 137) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $t_{1/2Z}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 117% (90% C.I.: 72, 161), smanjen na 77% (90% C.I.: 32, 121), odnosno smanjen na 94% (90% C.I.: 49, 139).

## Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

### *Oksikodon*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega  $AUC_{INF}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196), odnosno 224% (90% C.I.: 190, 266).  $C_{max}$  oksikodona u prosjeku je povećana na 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159), odnosno 167% (90% C.I.: 142, 196) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega  $t_{1/2Z}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 149%, 123%, odnosno 142%.

### *Nalokson*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega  $AUC_t$  naloksona u prosjeku je povećan na 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243), odnosno 7612% (90% C.I.: 984, 58871).  $C_{max}$  naloksona u prosjeku se povećao na 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981), odnosno 1675% (90% C.I.: 240, 11676) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka za  $t_{1/2Z}$  te odgovarajući  $AUC_{INF}$  naloksona, oni nisu izračunati. Stoga se usporedbe bioraspodjelivosti temelje na vrijednostima  $AUC_t$ . Na odnose je možda utjecalo to što nije bilo moguće u potpunosti prikazati koncentracije naloksona u plazmi zdravih dobrovoljaca.

### *Nalokson-3-glukuronid*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega  $AUC_{INF}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550), odnosno 525% (90% C.I.: 354, 781).  $C_{max}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku se povećao na 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271), odnosno 239% (90% C.I.: 179, 320) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Za  $t_{1/2Z}$  nalokson-3-glukuronida nisu nađene značajne razlike između ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega i zdravih dobrovoljaca.

### *Zlouporaba*

U svrhu očuvanja svojstava tableta s produljenim oslobađanjem lijeka, tablete s produljenim oslobađanjem se ne smiju lomiti, drobiti ni žvakati jer to može uzrokovati ubrzano oslobađanje djelatnih tvari. Dodatno, nalokson se sporije izlučuje iz organizma ako se primjeni intranazalno. Zbog ta dva svojstva, zlouporaba lijeka Armoneve neće imati učinak koji se želi postići. U štakora ovisnih o oksikodonu intravenska primjena kombinacije oksikodonklorida i naloksonklorida u omjeru 2:1 uzrokovala je pojavu simptoma ustezanja.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema podataka iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti kombinacije oksikodona i naloksona. Ispitivanja koja su provedena sa svakom djelatnom tvari zasebno pokazala su da oksikodon u dozama do 8 mg/kg tjelesne mase ne utječe na fertilitet ni rani embrionalni razvoj u mužjaka i ženki štakora. Također ne uzrokuje malformacije u štakora u dozama do 8 mg/kg ni u kunića u dozama do 125 mg/kg tjelesne mase. Međutim, kad su statistički analizirani pojedinačni fetusi kunića, uočen je povećan broj razvojnih varijacija koje su bile ovisne o dozama (povećana incidencija 27. presakralnog kralješka i dodatnih parova rebra). Kad su ti parametri statistički obrađeni u mladunaca, bila je povećana samo incidencija pojave 27. presakralnog kralješka, i to samo u skupini koja je dobivala 125 mg/kg oksikodona, dozu koja uzrokuje teške farmakotoksične učinke u gravidnih ženki. U ispitivanju o prenatalnom i postnatalnom razvoju štakora generacije F1, tjelesna masa bila je manja pri dozi od 6 mg/kg/dan u odnosu na tjelesnu masu kontrolne skupine pri dozama koje uzrokuju smanjenje tjelesne mase majke te smanjen unos hrane (NOAEL 2 mg/kg tjelesne mase). Nisu utvrđeni učinci na parametre fizičkog i senzornog razvoja te razvoja refleksa, niti na pokazatelje povezane s ponašanjem i razmnožavanjem. Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti naloksona namijenjenog za peroralnu primjenu pokazale su da velike peroralne doze naloksona nisu imale teratogene i/ili

embriotoksične, odnosno fetotoksične učinke te nisu imale učinka na perinatalni/postnatalni razvoj. Nalokson primijenjen u vrlo velikim dozama (800 mg/kg/dan) uzrokovao je povećanu smrtnost mladunčadi neposredno nakon postpartalnog razdoblja u dozama koje uzrokuju i značajan toksičan učinak kod ženki štakora (npr. gubitak tjelesne mase, konvulzije). Međutim, u preživjele mladunčadi nisu zabilježene posljedice na razvoj ni ponašanje.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti kombinacije oksikodona i naloksona. Kancerogenost je procijenjena u dvogodišnjem ispitivanju provedenom na Sprague-Dawley štakorima pomoću želučane sonde. Oksikodon nije povećao incidenciju tumora u mužjaka i ženki štakora pri dozama do 6 mg/kg/dan. Doze su bile ograničene opioidnim farmakološkim učincima oksikodona. Za nalokson je provedeno ispitivanje oralne kancerogenosti u štakora pri dozama do 100 mg/kg/dan u trajanju od 24 mjeseca, i šestomjesečno ispitivanje kancerogenosti na TgRasH2 miševima pri dozama do 200 mg/kg/dan. Rezultati ove dvije studije pokazuju da nalokson nije imao kancerogeni učinak u tim uvjetima.

Oksikodon i nalokson, kao pojedinačne djelatne tvari, pokazali su klastogeni potencijal u *in vitro* testovima. Slični učinci nisu uočeni u *in vivo* uvjetima, čak niti kod primjene toksičnih doza. Rezultati pokazuju da se u ljudi rizik od mutagenosti lijeka Arnoneve primijenjenog u terapijskim koncentracijama može isključiti sa zadovoljavajućom sigurnošću.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Arnoneve 5 mg/2,5 mg

Jezgra tablete:

hidroksipropilceluloza

etilceluloza

stearilni alkohol

laktoza hidrat

talk

magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350

talk

*brilliant blue FCF aluminium lake* (E133)

Arnoneve 10 mg/5 mg

Jezgra tablete:

povidon K30

etilceluloza

stearilni alkohol

laktoza hidrat

talk

magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350

talk

Arnoneve 20 mg/10 mg

Jezgra tablete:

povidon K30  
etilceluloza  
stearilni alkohol  
laktoza hidrat  
talk  
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
željezov oksid, crveni (E172)

Arnoneve 40 mg/20 mg

Jezgra tablete:

povidon K30  
etilceluloza  
stearilni alkohol  
laktoza hidrat  
talk  
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
željezov oksid, žuti (E172)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3 Rok valjanosti

Blisteri: 3 godine

Bočice: 2 godine. Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice: 6 mjeseci.

## 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Arnoneve 5 mg/2,5 mg

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminjski blisteri.

Veličine pakiranja: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ili 100 tableta s produljenim oslobađanjem.

Bolničko pakiranje: 100 (10 x 10) tableta s produljenim oslobađanjem.

HDPE bočice s PP sigurnosnim zatvaračem za djecu:

Veličina pakiranja: 100 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15, 1100 Beč, Austrija

#### **8. BROJE(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Armoneve 5 mg/2,5 mg: HR-H-742495674

Armoneve 10 mg/5 mg: HR-H-552345545

Armoneve 20 mg/10 mg: HR-H-412608089

Armoneve 40 mg/20 mg: HR-H-161586718

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. studeni 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopad 2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17. 1. 2023.