

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tanonalla 5 mg/2,5 mg depottabletti
Tanonalla 10 mg/5 mg depottabletti
Tanonalla 20 mg/10 mg depottabletti
Tanonalla 30 mg/15 mg depottabletti
Tanonalla 40 mg/20 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg/2,5 mg:

Jokainen depottabletti sisältää 5 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 4,5 mg:aa oksikodonia) ja 2,5 mg naloksonihydrokloridia (2,74 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 2,25 mg:aa naloksonia).

10 mg/5 mg:

Jokainen depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 9 mg:aa oksikodonia) ja 5 mg naloksonihydrokloridia (5,45 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 4,5 mg:aa naloksonia).

20 mg/10 mg:

Jokainen depottabletti sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 18 mg:aa oksikodonia) ja 10 mg naloksonihydrokloridia (10,9 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 9 mg:aa naloksonia).

30 mg/15 mg:

Jokainen depottabletti sisältää 30 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 27 mg:aa oksikodonia) ja 15 mg naloksonihydrokloridia (16,35 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 13,5 mg:aa naloksonia).

40 mg/20 mg:

Jokainen depottabletti sisältää 40 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 36 mg:aa oksikodonia) ja 20 mg naloksonihydrokloridia (21,8 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 18 mg:aa naloksonia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

5 mg/2,5 mg:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera depottabletti, jonka halkaisija on 4,7 mm ja korkeus 2,9–3,9 mm.

10 mg/5 mg:

Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera depottabletti, jossa on molemmilla puolilla jakouurre ja jonka pituus on 10,2 mm, leveys 4,7 mm ja korkeus 3,0–4,0 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

20 mg/10 mg:

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera depottabletti, jossa on molemmilla puolilla jakouurre ja jonka pituus on 11,2 mm, leveys 5,2 mm ja korkeus 3,3–4,3 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

30 mg/15 mg:

Keltainen, pitkänomainen, kaksoiskupera depottabletti, jossa on molemmilla puolilla jakouurre ja jonka pituus on 12,2 mm, leveys 5,7 mm ja korkeus 3,3–4,3 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

40 mg/20 mg:

Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera depottabletti, jossa on molemmilla puolilla jakouurre ja jonka pituus on 14,2 mm, leveys 6,7 mm ja korkeus 3,6–4,6 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidikipulääkkeiden käyttöä vaativan vaikean kivun hoito.

Vaikean tai erittäin vaikean idiopaattisen levottomat jalat -oireyhtymän toisen linjan oireenmukainen hoito, kun dopaminerginen hoito on epäonnistunut.

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

Tanonalla on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tanonalla-valmisteen analgeettinen teho vastaa depotmuotoisia oksikodonihydrokloridivalmisteita.

Annostus tulee sovittaa kivun vaikeusasteen ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Ellei toisin määrätä, Tanonalla-valmistetta tulee käyttää seuraavasti:

Kivun hoito

Aikuiset

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

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

Tanonalla 5 mg/2,5 mg on tarkoitettu annoksen titraamiseen opioidihoidon alussa ja annoksen yksilölliseen sovittamiseen.

Tanonalla-valmisteen 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 lisäännoksia depotmuotoista oksikodonihydrokloridia samoin väliajoin. Tällöin on otettava huomioon, että depotmuotoisen oksikodonihydrokloridin maksimivuorokausiannos on 400 mg. Jos potilas käyttää oksikodonihydrokloridilisää, naloksonihydrokloridin suotuisa vaikutus suolen toimintaan voi heikentyä.

Jos oksikodoni-/naloksonihoito lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät näitä depottabletteja säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä varalääkkeeksi läpilyöntikivun hoitoon. Tanonalla 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 Tanonalla-annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos tulee toteuttaa 1–2 päivän välein kahdesti vuorokaudessa otettavalla 5 mg/2,5 mg, tai tarvittaessa 10 mg/5 mg, annoksella oksikodonihydrokloridia/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.

Tanonalla-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 mukaisesti potilaskohtaisen kiputilanteen mukaan. Yleisesti ottaen tulee käyttää pienintä analgeettisesti tehokasta annosta.

Muuta kuin syöpäkipua hoidettaessa enintään 40 mg/20 mg vuorokausiannos oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia on yleensä riittävä, mutta suuremmat annokset saattavat olla tarpeen.

Jos annoksia ei voida toteuttaa tällä vahvuudella, lääkevalmistetta on saatavilla myös muina vahvuuksina.

Levottomat jalat -oireyhtymä

Tanonalla on tarkoitettu potilaille, joilla on ollut levottomat jalat -oireyhtymä vähintään 6 kuukauden ajan. Potilaalla on oltava oireita päivittäin ja myös päiväsaikaan (vähintään 4 päivänä viikossa). Tanonalla-valmistetta voidaan käyttää silloin, kun aiempi dopaminerginen hoito on epäonnistunut. Dopaminergisen hoidon epäonnistuminen määritellään seuraavasti: riittämätön alkuvaiheen vaste, ajan myötä riittämättömäksi muuttunut vaste, augmentaation esiintyminen tai liialliset siedettävyysongelmat asianmukaisista annoksista huolimatta. Aiemman hoidon vähintään yhdellä dopaminergisellä lääkevalmisteella on yleisesti ottaen oltava kestänyt 4 viikkoa. Lyhyempi kesto saattaa tulla kyseeseen, jos dopaminerginen hoito on aiheuttanut liiallisia siedettävyysongelmia.

Annostus tulee sovittaa kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

Levottomat jalat -oireyhtymää sairastavien potilaiden oksikodoni-/naloksonihoito on toteutettava levottomat jalat -oireyhtymän hoitoon perehtyneen klinikon valvonnassa.

Ellei toisin määrätä, Tanonalla-valmistetta tulee käyttää seuraavasti:

Aikuiset

Tavanomainen aloitusannos on 5 mg/2,5 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia 12 tunnin välein.

Jos tätä suurempi annos on tarpeen, suositellaan annoksen titrausta viikoittain. Avaintutkimuksessa keskimääräinen vuorokausiannos oli 20 mg/10 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia.

Jotkut potilaat voivat hyötyä tätä suuremmista vuorokausiannoksista (kuitenkin enintään 60 mg/30 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia).

Tanonalla-valmistetta otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrinen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) vakioaikataulun mukaan (12 tunnin välein). Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä epäsymmetrisestä annostelusta, joka sovitetaan yksilöllisesti potilaskohtaisen tilanteen mukaan. Yleisesti ottaen tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Jos annoksia ei voida toteuttaa tällä vahvuudella, lääkevalmistetta on saatavilla myös muina vahvuuksina.

Kivun hoito / levottomat jalat -oireyhtymä

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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 näitä tabletteja annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Tanonalla on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

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 näitä tabletteja annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Tanonalla-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon kesto

Tanonalla-hoitoa ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen selvittämiseksi.

Kivun hoito

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

Levottomat jalat -oireyhtymä

Potilaille on tehtävä kliininen arviointi vähintään 3 kuukauden välein Tanonalla-hoidon aikana. Hoitoa saa jatkaa vain, jos Tanonalla-valmisteen katsotaan tehoavan ja jos hyödyn katsotaan kyseisen potilaan kohdalla olevan haittavaikutuksia ja mahdollisia riskejä suurempi. Jos levottomat jalat -oireyhtymän hoitoa halutaan jatkaa pidempään kuin 1 vuoden ajan, on harkittava Tanonalla-hoidon keskeyttämistä pienentämällä annosta vähitellen noin 1 viikon aikana, jotta voidaan arvioida, onko oksikodoni-/naloksonihoidon jatkaminen tarpeen.

Kun opioidihoitoa ei enää tarvita, vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi suositellaan, että hoito lopetetaan pienentämällä annosta vähitellen noin 1 viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Näitä depottabletteja otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

5 mg/2,5 mg:

Tanonalla on nieltävä kokonaisena riittävän nestemäärän kera, eikä sitä saa jakaa, murtaa, pureskella tai murskata (ks. kohta 4.4).

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 30 mg/15 mg; 40 mg/20 mg:

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Tanonalla on nieltävä riittävän nestemäärän kera, eikä sitä saa murtaa, pureskella tai murskata (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.

Lisäksi levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa:

- Anamneesissa opioidien väärinkäyttöä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos oksikodoni-/naloksonivalmistetta annetaan iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille tai potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyttinen ileus, vaikea hengitystoiminnan heikkeneminen, uniapnea, 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 syytä noudattaa potilailla, jotka käyttävät MAO-estäjiä tai keskushermostoa lamaavia aineita.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (central sleep apnoea (CSA)) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Jos potilaalla ilmenee sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

Sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Oksikodonin/naloksonin käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi valmistetta saa määrätä samanaikaisesti tällaisten sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa vain, jos kyseiselle potilaalle ei ole muita mahdollisia hoitovaihtoehtoja. Jos oksikodonia/naloksonia päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. On erittäin suositeltavaa informoida potilaita ja heidän hoitajiaan näiden oireiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5).

Additiivisen hengityslamariskin vuoksi on syytä noudattaa varovaisuutta annettaessa oksikodoni-/naloksonihoitoa levottomat jalat -oireyhtymää sairastaville potilaille, joilla on uniapneaoireyhtymä. Tätä riskiä koskevia tietoja ei ole, koska uniapneaoireyhtymää sairastavat potilaat suljettiin pois kliinisestä tutkimuksesta.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava myös, jos oksikodoni-/naloksonivalmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Huolellinen kliininen seuranta on erityisen aiheellista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksa ja sappi

Oksikodoni voi aiheuttaa Oddin sulkiilihaksen toimintahäiriöitä ja kouristuksia, mikä lisää sappitieoireiden ja haimatulehduksen riskiä. Siksi oksikodonia/naloksonia on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus ja sappiteiden sairauksia.

Ripuli

Mahdollinen ripuli voi johtua naloksonin vaikutuksesta.

Pitkäkestoinen hoito

Jos potilas käyttää pitkäaikaista opioidihoitoa, siirtyminen oksikodoni-/naloksonihoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita. Näillä potilailla erityinen seuranta voi olla tarpeen.

Tanonalla ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

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

Yli vuoden kestävästä levottomien jalkojen Targiniq-pitkäaikaishoidosta on rajallista kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2).

Psyykinen riippuvuus (addiktio)

Opioidikipulääkkeet, kuten oksikodoni/naloksoni, voivat aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta (addiktion). Oksikodoni-/naloksonivalmistetta tulee käyttää erityisen varovasti potilailla, joilla on anamneesissa alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä. Jos oksikodonia käytetään yksinään, sen väärinkäyttöprofiili on samanlainen kuin muidenkin voimakkaiden opioidiagonistien.

5 mg/2,5 mg:

Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, tabletteja ei saa jakaa, murtaa, pureskella eikä murskata. Tablettien ottaminen murrettuina, pureskeltuina tai murskattuina nopeuttaa vaikuttavien aineiden vapautumista ja voi johtaa mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoniannoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 30 mg/15 mg; 40 mg/20 mg:

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, tabletteja ei saa kuitenkaan murtaa, pureskella eikä murskata tätä pienemmäksi. Tablettien ottaminen murrettuina, pureskeltuina tai murskattuina nopeuttaa vaikuttavien aineiden vapautumista ja voi johtaa mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoniannoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

Tabletin tyhjä matriksi saattaa näkyä ulosteessa.

Jos potilaalla on esiintynyt uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, hänen on vältettävä ajamista ja koneiden käyttöä. Myös annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Varovaisuutta on noudatettava mahdollisten additiivisten vaikutusten takia, jos potilas käyttää muita sedatiivisiä lääkevalmisteita yhdessä oksikodoni-/naloksonivalmisteen kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Alkoholi

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

Pediatriset potilaat

Oksikodoni-/naloksonivalmisteen turvallisuudesta ja tehokkuudesta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole tehty tutkimuksia, joten valmisteen käyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Syöpä

Kliinistä kokemusta ei ole potilaista, joilla on peritoneaalinen karsinomatoosi tai pitkälle edennyt ruoansulatuselimistön tai lantion alueen syöpä, johon liittyy suoliston subokkluusiota. Siksi oksikodoni-/naloksonivalmistetta ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Leikkaukset

Oksikodoni-/naloksonivalmistetta ei suositella käytettäväksi preoperatiivisesti eikä ensimmäisten 12–24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Leikkauksen jälkeisen oksikodoni-/naloksonihoidon tarkka aloitusajankohta riippuu leikkauksen tyypistä ja laajuudesta, valitusta anestesiamenetelmästä, muusta samanaikaisesta lääkityksestä ja potilaan yksilöllisestä tilanteesta, ja sen tulee perustua huolelliseen potilaskohtaiseen hyöty-riskiarviointiin.

Väärinkäyttö

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

Jos opioididiagonisteista kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista riippuvainen henkilö väärinkäyttää oksikodoni-/naloksonivalmistetta parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, oksikodoni/naloksoni aiheuttaa todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita (naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi) tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

Tabletit on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Depottabletin aineosien (etenkin talkin) parenteraalinen väärinkäyttö injektio muodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudoksetuhoa ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

Umpieritys

Opioidit, kuten oksikodoni, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonitasapainon muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Doping

Urheilijoiden on syytä olla tietoisia siitä, että tämän lääkevalmisteen käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä. Tanonalla-valmisteen käyttö doping-tarkoituksessa voi vaarantaa terveyden.

Tanonalla sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sedatiiviset lääkevalmisteet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkevalmisteet:

Opioidien käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska valmisteilla on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Annoksen on oltava pieni ja samanaikaisen käytön on oltava lyhytkestoista (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoa lamaavia aineita ovat mm. muut opioidit, gabapentinoideit kuten pregabaliini, anksiolyytit, unilääkkeet, rauhoittavat aineet (bentsodiatsepiinit mukaan lukien), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet.

Oksikodonin ja antikolinergien tai antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden (esim. trisyklisten masennuslääkkeiden, antihistamiinien, psykoosilääkkeiden, lihasrelaksanttien, Parkinson-lääkkeiden) samanaikainen käyttö saattaa lisätä antikolinergisiä häirtävaikutuksia.

Alkoholi voi tehostaa Tanonalla-valmisteiden farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

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.

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 lääkevalmisteet tai ruoka-aineet saattavat estää tai indusoida näiden metaboliareittien toimintaa. Tanonalla-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. Tanonalla-annoksen pienentäminen ja uudelleentitraus sen jälkeen saattavat olla tarpeen.

CYP3A4-indusorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma saattavat indusoida oksikodonin metaboliaa ja suurentaa vaikuttavan aineen puhdistumaa, mikä pienentää oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava. Annoksen titraus saattaa olla tarpeen riittävän oireiden lievityksen 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 farmakodynamiikkaan.

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, asetyyilisalisyylihapon tai naltreksonin kanssa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Oksikodoni-/naloksonivalmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille tai synnytyksen aikana ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Rajalliset kliiniset tiedot oksikodonin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisellä eivät viittaa siihen, että synnyntäisten epämuodostumien riski olisi suurentunut. Naloksonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää kliinistä tietoa. Tanonalla-valmisteiden 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.

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

Imetys

Oksikodoni erittyy äidinmaitoon. Maidon ja plasman oksikodonipitoisuuksien suhteeksi on mitattu 3,4:1, joten on mahdollista, että oksikodoni vaikuttaa imetettävään lapseen. Ei tiedetä, erittyykö myös naloksoni äidinmaitoon. Tanonalla-valmisteen käytön yhteydessä systeemiset naloksonipitoisuudet ovat kuitenkin hyvin pienet (ks. kohta 5.2).

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois etenkään, jos imettävä äiti on ottanut useita Tanonalla-annoksia.

Imetys on lopetettava Tanonalla-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oksikodoni-/naloksonivalmisteeilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä on erityisen todennäköistä Tanonalla-hoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että Tanonalla-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 lääkärinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

Jos Tanonalla-hoitoa saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava välttämään ajamista ja sellaisia toimia, joiden yhteydessä heikentynyt tarkkaavuus voi aiheuttaa potilaalle tai muille vakavan vamman tai kuoleman vaaran (esim. koneiden käyttöä). Ajamista ja tällaisia toimia tulee välttää, kunnes toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus ovat lakanneet (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset kivun hoidossa

MedDRA-luokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus			

MedDRA-luokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ajattelun poikkeavuudet, Ahdistuneisuus Sekavuus Masentuneisuus Sukupuolivietin heikkeneminen Hermostuneisuus Levottomuus	Lääkeriippuvuus	Euforia Aistiharhat Painajaiset Aggressiivisuus
Hermosto	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus	Kouristukset ¹ Tarkkaavuushäiriöt Makuaisin häiriöt Puhehäiriöt Pyörtyminen Vapina Letargia		Parestesia Sedaatio Sentraalinen uniapneaoireyhtymä
Silmät		Näön heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus			
Sydän		Angina pectoris ² Sydämentykytys	Takykardia	
Verisuonisto	Kuumat aallot	Verenpaineen aleneminen Verenpaineen suureneminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus Voimakas nuha Yskä	Haukottelu	Hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu Ummetus Ripuli Suun kuivuminen Dyspepsia Oksentelu Pahoinvointi Ilmavaivat	Vatsan pullotus	Hampaiden häiriöt	Röyhtäily
Maksa ja sappi		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot Sappikivikohtaus		Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina Ihoreaktiot Voimakas hikoilu			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit Lihasten nykiminen Lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaamispakko		Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat				Erektiohäiriöt

MedDRA-luokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, Uupumus	Vieroitusoireet Rintakipu Vilunväreet Huonovointisuus Kipu Ääreisosien turvotus Jano		
Tutkimukset		Painon lasku	Painonnousu	
Vammat ja myrkytykset		Tapaturmavammat		

¹ etenkin epileptikoilla ja henkilöillä, joilla on taipumus saada kouristuskohtauksia

² etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti

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.

MedDRA-luokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton
Infektiot			Herpes simplex	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Nestehukka	Ruokahalun voimistuminen	
Psykykkiset häiriöt	Mielialan ja persoonallisuuden muutokset Aktiivisuuden väheneminen Psykomotorinen yliaktiivisuus	Agitaatio Havaintokyvyn häiriöt (esim. derealisaatio)		
Hermosto		Keskittymiskyvyn heikkeneminen Migreeni Hypertonia Tahattomat lihassupistukset Hypestesia Koordinaatiohäiriöt		Hyperalgesia
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen		
Verisuonisto		Vasodilataatio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dysfonia		

MedDRA-luokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton
Ruoansulatus-elimistö	Nikotus	Nielemisvaikeudet Ileus Suun haavaumat Stomatitiitti	Meleena Verenvuoto ikenistä	Hammaskaries
Maksa ja sappi				Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihon kuivuminen	Nokkosihottuma	
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria			
Sukupuolielimet ja rinnat		Hypogonadismi		Amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus Toleranssi		Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä

Haittavaikutukset levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa

Seuraavassa luettelossa kuvataan oksikodoni-/naloksonihoidon haittavaikutuksia 12 viikon pituisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä tutkimuksessa, jossa yhteensä 150 potilasta sai oksikodoni-/naloksonihoitoa ja 154 potilasta sai lumehoitoa.

Oksikodonihydrokloridin/naloksonihydrokloridin vuorokausiannokset tutkimuksessa olivat pienimmillään 10 mg/5 mg ja suurimmillaan 80 mg/40 mg. Sellaiset oksikodoni-/naloksonihoidon haittavaikutukset, joita todettiin kivun hoidossa muttei levottomat jalat -oireyhtymää koskeneen tutkimuksen populaatiossa, on esitetty yleisyydsuokassa ”Tunte maton”.

MedDRA-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tunte maton
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus Masentuneisuus	Sukupuolivietin heikkeneminen Nukahtelu-kohtaukset	Ajattelun poikkeavuudet Ahdistuneisuus Sekavuus Hermostuneisuus Levottomuus Euforia Aistiharhat Painajaiset Aggressiivisuus Lääkeriippuvuus
Hermosto	Päänsärky Uneliaisuus	Huimaus Tarkkaavuus-häiriöt Vapina Parestesia	Makuaistin häiriöt	Kouristukset ¹ Sedaatio Puhelihäiriöt Pyörtyminen Letargia
Silmät		Näön heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tunte maton
Sydän				Angina pectoris ² Sydämentykytys Takykardia
Verisuonisto		Kuumat aallot Verenpaineen aleneminen Verenpaineen suureneminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	Yskä Voimakas nuha Hengityslama Haukottelu
Ruoansulatus-elimistö	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakipu Suun kuivuminen Oksentelu	Ilmavaivat	Vatsan pullotus Ripuli Dyspepsia Röyhtäily Hampaiden häiriöt
Maksa ja sappi		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot ³		Sappikivikohtaus
Iho ja ihonalainen kudos	Voimakas hikoilu	Kutina Ihoreaktiot		
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihasspasmit Lihasten nykiminen Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsaamispakko Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Rintakipu Vilunväreet Jano Kipu	Vieroitusoireet Ääreisosien turvotus	Huonovointisuus Astenia
Tutkimukset				Painon lasku Painon nousu
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Tapaturmavammat	

¹ etenkin epileptikoilla ja henkilöillä, joilla on taipumus saada kouristuskohtauksia

² etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti

³ suurentuneet ALAT-arvot, suurentuneet GGT-arvot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

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

Oksikodoniyliannoksen oireita ovat mustuaisten pieneneminen, 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 naloksoni yliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoni yliannoksen aiheuttamat oireet tulee hoitaa oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

Oksikodoni yliannokseen viittaavat kliiniset oireet voidaan hoitaa antamalla potilaalle opioidiantagonisteja (esim. 0,4–2 mg naloksonihydrokloridia laskimoon). Lääkkeen anto toistetaan 2–3 minuutin välein kliinisen tarpeen mukaan. Potilaalle voidaan myös antaa infuusiona 2 mg naloksonihydrokloridia 500 millilitrassa 0,9 % natriumkloridia tai 5 % glukoosia (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

Oksikodonilla ja naloksonilla on affiniteettia aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) kappa-, myy- ja deltaopioidireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja sitoutuu keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni taas on puhdas antagonist, joka vaikuttaa kaikenlaisiin 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 opioidihoidolle tyypillisiä suolen toimintahäiriöitä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Opioidien vaikutukset umpieritykseen, ks. 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.

Kivun hoito

12 viikon pituiseen kaksoissokkoutettuun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun tutkimukseen osallistui 322 potilasta, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta. Viimeisen hoitoviikon aikana oksikodonihydrokloridi-/naloksonihydrokloridihoitoa saaneiden potilaiden todettiin ulostaneen spontaanisti keskimäärin yhden kerran useammin kuin potilaiden, jotka käyttivät edelleen samankaltaisia annoksia oksikodonihydroklorididepottabletteja ($p < 0,0001$). 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 oksikodonihydrokloridi-/naloksonihydrokloridihoitoa annoksilla 60 mg/30 mg – 80 mg/40 mg tai pelkkää oksikodonihydrokloridia samanlaisina annoksina.

Levottomat jalat -oireyhtymä

12 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa tehotutkimuksessa annettiin oksikodonihydrokloridi-/naloksonihydrokloridihoitoa 150 potilaalle, joilla oli satunnaistamishetkellä vaikea tai erittäin vaikea idiopaattinen levottomat jalat -oireyhtymä. Vaikean oireyhtymän määritelmänä on IRLS-pistemäärä 21–30 ja erittäin vaikean määritelmänä IRLS-pistemäärä 31–40. Potilailla todettiin kliinisesti merkittävä ja tilastollisesti merkitsevä IRLS-keskipistemäärän paranema lumelääkkeeseen verrattuna koko hoitovaiheen aikana siten, että IRLS-keskipistemäärä oli viikon 12 kohdalla pienentynyt 5,9 pistettä enemmän kuin lumelääkettä saaneilla (kun hoidon vaikutukseksi tutkimuksen keskeyttäneillä potilailla oletettiin samankaltainen vaikutus kuin lumelääkkeellä, mikä on hyvin konservatiivinen lähestymistapa). Tehon alkamista todettiin jopa hoitoviikolla 1. Samankaltaisia tuloksia saatiin myös levottomat jalat -oireyhtymän oireiden vaikeusasteen koheneman osalta (RLS-6-arviointiasteikolla arvioituna), elämänlaadussa (QoL-RLS-kyselylomakkeella arvioituna), unen laadussa (MOS Sleep Scale -arvioinnilla arvioituna) ja IRLS-pistemäärän perusteella remission saavuttaneiden potilaiden osuudessa. Yhdelläkään tutkittavalla ei todettu vahvistettua augmentaatiota tutkimuksen aikana.

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 istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolessa ja maksassa noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja eri glukuronideiksi. Noroksikodonia, oksimorfonia ja noroksimorfonia muodostuu sytokromi P450-järjestelmän kautta. Kinidiini vähentää oksimorfonin tuotantoa ihmisellä, mutta se ei vaikuta merkittävästi oksikodonin farmakodynaamikkaan. 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 tiedetä, 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 injeksiolla 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 (Tanonalla)

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tanonalla-valmisteen sisältämän oksikodonin farmakokinetiikka on samanlainen kuin yhdessä naloksonihydroklorididepottablettien kanssa käytettävien oksikodonihydroklorididepottablettien sisältämän oksikodonin.

Kaikki Tanonalla-valmisteen vahvuudet ovat keskenään vaihdettavia.

Kun terveet koehenkilöt ottavat oksikodonihydrokloridi-/naloksonihydrokloridivalmistetta 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 Tanonalla-depottabletit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

In vitro metaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että oksikodonihydrokloridi-/naloksonihydrokloridivalmisteella 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 vapaaehtosiin. 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 vapaaehtosiin. 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 vapaaehtosiin. 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) keskivaikkeen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 310-prosenttiseksi (90 % CI: 241, 398) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtosiin. 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, 1 112) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 11 518-prosenttiseksi (90 % CI: 4 259, 31 149) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 10 666-prosenttiseksi (90 % CI: 3 944, 28 847) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 193-prosenttiseksi (90 % CI: 115, 324) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 5 292-prosenttiseksi (90 % CI: 3 148, 8 896) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 5 252-prosenttiseksi (90 % CI: 3 124, 8 830) 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-prosenttiseksi (90 % CI: 84, 166) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienenevät 98-prosenttiseksi (90 % CI: 70, 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2Z}$ -ajat pitenevät keskimäärin 117-prosenttiseksi (90 % CI: 72, 161) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lyhenyvät 77-prosenttiseksi (90 % CI: 32, 121) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttiseksi (90 % CI: 49, 139) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni

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

Naloksoni

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät keskimäärin 2 850-prosenttiseksi (90 % CI: 369, 22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttiseksi (90 % CI: 506, 30 243) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttiseksi (90 % CI: 984, 58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 1 076-prosenttiseksi (90 % CI: 154, 7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttiseksi (90 % CI: 123, 5 981) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttiseksi (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 AUC₁-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-prosenttiseksi (90 % CI: 148, 327) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttiseksi (90 % CI: 249, 550) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttiseksi (90 % CI: 354, 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max}-arvot suurenevät keskimäärin 148-prosenttiseksi (90 % CI: 110, 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 202-prosenttiseksi (90 % CI: 151, 271) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 239-prosenttiseksi (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, Tanonalla-depottabletteja ei saa murtaa, murskata eikä pureskella, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin.

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 30 mg/15 mg; 40 mg/20 mg:

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Nenään annostellun naloksonin eliminaatio on myös hitaampaa. Näiden ominaisuuksien vuoksi Tanonalla-valmisteen väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaisilla rotilla oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin 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 parametreja arvioitiin tilastollisesti poikueiden perusteella, vain 27 presakraalinikaman 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 postnataaliseseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välittömästi synnytyksen jälkeen. Käytetyt annostukset aiheuttivat emoilte 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

sihen, että hoitopitoisuuksina käytetyn oksikodoni-/naloksonivalmi-
miste-
mutageenisuusriski ihmisillä
voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Polyvinyyliasetaatti

Povidoni K30

Natriumlauryylisulfaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

10 mg/5 mg ja 40 mg/20 mg depottabletit sisältävät lisäksi: Punainen rautaoksidi (E172)

30 mg/15 mg depottabletit sisältävät lisäksi: Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kesto aika tablettipurkin avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset:

Säilytä alle 25 °C.

Tablettipurkit:

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaukset

Lapsiturvallinen, yksittäispakattu, painamalla avattava alumiini/PVC/PE/PVDC- läpipainopakkaus.

Lapsiturvallinen, yksittäispakattu, repäisemällä avattava alumiini/PVC/PE/PVDC- läpipainopakkaus.

Lapsiturvallinen alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus.

Tablettipurkit

HDPE –tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen, sinettisulkimella varustettu polypropyleeni kierrekorkki.

Pakkaus koot:

Yksittäispakatut läpipainopakkaukset: 10 x 1 (sairaalapakkaus), 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 depottablettia.

Läpipainopakkaukset: 28, 56 ja 84 depottablettia.

Tablettipurkit: 50 ja 100 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/2,5 mg: 32939
10 mg/5 mg: 32940
20 mg/10 mg: 32941
30 mg/15 mg: 32942
40 mg/20 mg: 32943

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.02.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tanonalla 5 mg/2,5 mg depottablett
Tanonalla 10 mg/5 mg depottablett
Tanonalla 20 mg/10 mg depottablett
Tanonalla 30 mg/15 mg depottablett
Tanonalla 40 mg/20 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg/2,5 mg

Varje depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 4,5 mg oxikodon) och 2,5 mg naloxonhydroklorid (som 2,74 mg naloxonhydrokloriddihydrat, motsvarande 2,25 mg naloxon).

10 mg/5 mg

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

20 mg/10 mg

Varje depottablett innehåller 20 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 18 mg oxikodon) och 10 mg naloxonhydroklorid (som 10,9 mg naloxonhydrokloriddihydrat, motsvarande 9 mg naloxon).

30 mg/15 mg

Varje depottablett innehåller 30 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 27 mg oxikodon) och 15 mg naloxonhydroklorid (som 16,35 mg naloxonhydrokloriddihydrat, motsvarande 13,5 mg naloxon).

40 mg/20 mg

Varje depottablett innehåller 40 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 36 mg oxikodon) och 20 mg naloxonhydroklorid (som 21,8 mg naloxonhydrokloriddihydrat, motsvarande 18 mg naloxon).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

5 mg/2,5 mg:

Vit, rund, bikonvex depottablett med en diameter på 4,7 mm och en höjd på 2,9–3,9 mm.

10 mg/5 mg:

Rosa, avlång, bikonvex depottablett med delningsskåror på båda sidor och med en längd på 10,2 mm, en bredd på 4,7 mm och en höjd på 3,0–4,0 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

20 mg/10 mg:

Vit, avlång, bikonvex depottablett med delningsskåror på båda sidor och med en längd på 11,2 mm, en bredd på 5,2 mm och en höjd på 3,3–4,3 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

30 mg/15 mg:

Gul, avlång, bikonvex depottablett med delningsskåror på båda sidor och med en längd på 12,2 mm, en bredd på 5,7 mm och en höjd på 3,3–4,3 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

40 mg/20 mg:

Rosa, avlång, bikonvex depottablett med delningsskåror på båda sidor och med en längd på 14,2 mm, en bredd på 6,7 mm och en höjd på 3,6–4,6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt.

Symtomatisk andrahandsbehandling vid svårt eller mycket svårt idiopatiskt rastlösa ben-syndrom (RLS), då dopaminerg behandling har misslyckats.

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

Tanonalla är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Doseringen ska anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos varje enskild patient. Om inget annat föreskrivs ska Tanonalla administreras enligt följande:

Smärtlindring

Vuxna

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

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

Tanonalla 5 mg/2,5 mg är ämnad för dositering vid behandlingsstart och vid individuell dosjustering.

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

Vid avslut av oxikodon/naloxon på grund av byte till en annan opioid kan man förvänta sig en försämring i tarmfunktionen.

Vissa patienter som tar dessa depottabletter enligt ett regelbundet tidsschema kan behöva analgetika med omedelbar frisättning som akutmedicin vid smärtgenombrott. Tanonalla är en depottablett och därför inte avsedd för behandling av smärtgenombrott. Vid behandling av smärtgenombrott ska en enskild dos akutmedicin ges, motsvarande ungefär en sjättedel av den dagliga dosen av oxikodonhydroklorid. Om det behövs mer än två ”akutinsatser” per dag är detta normalt en indikation på att dosen av Tanonalla behöver justeras uppåt. Denna justering bör göras varje eller varannan dag i

steg av 5 mg/2,5 mg två gånger dagligen, eller vid behov 10 mg/5 mg, oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid tills en stabil dos har nåtts. Syftet är att hitta en patientspecifik dos för administrering två gånger dagligen som ger tillräcklig smärtlindring och minimerar användningen av akutmedicin under den tid som smärtbehandlingen behövs.

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

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

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

Rastlösa ben-syndrom

Tanonalla är avsett för patienter, som har haft rastlösa ben-syndrom (RLS) i minst 6 månader. Patienten ska ha haft symtom dagligen och även dagtid (minst 4 dagar i veckan). Tanonalla kan användas då tidigare dopaminerg behandling har misslyckats. Misslyckad dopaminerg behandling definieras enligt följande: otillräckligt initialt svar, svar som blivit otillräckligt med tiden, uppkomst av augmentation eller oacceptabla tolerabilitetsproblem trots adekvata doser. Tidigare behandling med minst ett dopaminergt läkemedel har allmänt taget varat minst 4 veckor. En kortare behandlingsperiod kan accepteras, om dopaminerg behandling har orsakat oacceptabla problem med tolerabiliteten.

Doseringen ska anpassas till känsligheten hos varje enskild patient.

Behandling med oxikodon/naloxon hos patienter med rastlösa ben-syndrom bör genomföras under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av rastlösa ben-syndrom.

Om inget annat föreskrivs ska Tanonalla administreras enligt följande:

Vuxna

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

Om högre doser krävs, rekommenderas titrering en gång per vecka. I en pivotal studie var den genomsnittliga dygnsdosen 20 mg/10 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid.

För vissa patienter kan högre dygnsdoserna vara lämpliga (dock högst 60 mg/30 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid).

Tanonalla tas vid den fastställda doseringen två gånger dagligen enligt ett bestämt tidsschema. Symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) enligt ett bestämt tidsschema (var 12:e timme) passar merparten av patienterna. Vissa patienter kan dock ha nytta av asymmetrisk dosering som är skraddarsydd efter deras smärtmönster. I allmänhet ska den lägsta effektiva dosen väljas.

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

Smärtlindring/Rastlösa ben-syndrom

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

nedsett leverfunktion är ännu inte känd. Försiktighet måste iakttas vid administrering av oxikodon/naloxon till patienter med lindrigt nedsett leverfunktion (se avsnitt 4.4). Tanonalla är kontraindicerat för patienter med måttligt eller allvarligt nedsett leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsett njurfunktion (se avsnitt 5.2). Naloxonkoncentrationerna påverkades i högre grad än oxikodon. Den kliniska relevansen för en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsett njurfunktion är ännu inte känd. Försiktighet bör iakttas vid administrering av dessa tabletter till patienter med nedsett njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

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

Behandlingslängd

Tanonalla bör inte administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig behandling behövs med hänsyn till sjukdomens natur och allvarlighetsgrad krävs noggrann och regelbunden övervakning för att fastställa om och i vilken utsträckning ytterligare behandling behövs.

Smärtlindring

När patienten inte längre behöver opioidbehandling är det lämpligt att trappa ned dosen successivt (se avsnitt 4.4).

Rastlösa ben-syndrom

Patienterna bör genomgå en klinisk bedömning åtminstone var tredje månad under behandlingen med Tanonalla. Behandlingen får fortsätta endast om den bedöms som effektiv och om nyttan anses uppväga de eventuella biverkningarna och eventuella riskerna hos ifrågavarande patient. Om man vill fortsätta behandlingen av rastlösa ben-syndrom längre än 1 år, bör man överväga att avbryta behandlingen med Tanonalla genom att minska dosen gradvis under cirka 1 vecka, för att kunna bedöma om fortsatt behandling med oxikodon/naloxon är indicerad.

När opioidbehandling inte längre behövs, rekommenderas att dosen trappas ner gradvis under cirka 1 vecka, för att minska risken för abstinenssymtom (se punkt 4.4).

Administreringssätt

Oral användning.

Dessa depottabletter ges i bestämd dos två gånger dagligen vid regelbundna tider.

Depottabletterna kan tas med eller utan mat.

5 mg/2,5 mg:

Tanonalla 5 mg/2,5 mg måste sväljas hela med tillräckligt mycket vätska och får inte delas, brytas, tuggas eller krossas (se avsnitt 4.4).

10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg:

Tabletten kan delas i två lika stora doser. Tanonalla måste sväljas med tillräckligt mycket vätska och får inte brytas, tuggas eller krossas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni.
- Allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Cor pulmonale.
- Allvarlig bronkialastma.

- Icke-opioidinducerad paralytisk ileus.
- Måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion.

Ytterligare vid behandling av rastlösa ben-syndrom:

- Missbruk av opioider i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Andningsdepression

Den största risken med opioider i för stora mängder är andningsdepression. Försiktighet måste iaktas vid administrering av oxikodon/naloxon till äldre eller svaga patienter, patienter med opioidinducerad paralytisk ileus, patienter som uppvisar allvarligt nedsatt lungfunktion, sömnapné, myxödem, hypotyreoidism, Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens), toxisk psykos, kolelitiasis, prostatahypertrofi, alkoholism, delirium tremens, pankreatit, hypotension, hypertension, redan existerande kardiovaskulära sjukdomar, skallskada (på grund av risken för ökat intrakraniellt tryck), epilepsisjukdom eller predisposition för krampfall. Försiktighet bör iaktas hos patienter som tar MAO-hämmare eller CNS-depressiva medel.

Sömnelaterade andningssvårigheter

Opioider kan orsaka sömnelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av oxikodon/naloxon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva oxikodon/naloxon samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering.

I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

På grund av risk för additiv andningsdepression bör försiktighet iaktas vid behandling med oxikodon/naloxon hos patienter med rastlösa ben-syndrom som har sömnapnésyndrom. Data om denna risk saknas, på grund av att patienter med sömnapnésyndrom uteslöts från den kliniska studien.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet måste också iaktas när oxikodon/naloxon administreras till patienter med lindrigt nedsatt lever- eller njurfunktion. Noggrann medicinsk övervakning är särskilt nödvändig för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Lever och gallvägar

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

Diarré

Diarré kan betraktas som en möjlig effekt av naloxon.

Långtidsbehandling

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

Tanonalla är inte lämpligt för behandling av abstinenssymtom.

Under långvarig administrering kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet och kräva högre doser för att upprätthålla den önskade effekten. Kronisk administrering av Tanonalla kan leda till fysiskt beroende. Abstinenssymtom kan uppträda vid ett abrupt avbrott av behandlingen. Om behandling med oxikodon/naloxon inte längre behövs rekommenderas att den dagliga dosen minskas successivt för att undvika abstinenssymtom (se avsnitt 4.2).

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

Psykologiskt beroende

Det finns en potentiell risk att utveckla psykologiskt beroende av opioida analgetika, inklusive oxikodon/naloxon. Oxikodon/naloxon bör användas med särskild försiktighet hos patienter med tidigare alkohol- eller drogberoende. Oxikodon enbart har samma missbruksprofil som andra starka opioider.

5 mg/2,5 mg:

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

10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg:

Tabletten kan delas i två lika stora doser. För att inte försämra depottabletternas depotegenskaper får tabletterna inte utöver delningen i två doser brytas, tuggas eller krossas. Om depottabletterna bryts sönder, tuggas eller krossas för förtäring leder detta till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna och absorption av en eventuellt dödlig dos oxikodon (se avsnitt 4.9).

Den tomma depottablettmatrisen kan ses i avföringen.

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

Alkohol

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

Pediatrik population

Inga studier avseende säkerhet och effekt av oxikodon/naloxon hos barn och ungdomar under 18 år har utförts. Därför rekommenderas de inte till barn och ungdomar under 18 år.

Cancer

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

Kirurgiskt ingrepp

Oxikodon/naloxon rekommenderas inte för preoperativ användning eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna. Beroende på typen av operation och dess omfattning, vilken anestesimetod som har valts, annan samtidig medicinering och den enskilda patientens tillstånd, beror den exakta tidpunkten för när den postoperativa behandlingen med oxikodon/naloxon kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

Missbruk

Drogmissbrukare avråds bestämt från att missbruka Tanonalla.

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

Dessa tabletter är endast avsedda för oral användning. Missbruk i form av parenterala injektioner av depottablettbeståndsdelarna (särskilt talk) kan förväntas leda till lokal vävnadsnekros och lunggranulom eller kan leda till andra allvarliga, potentiellt dödliga oönskade effekter.

Endokrina systemet

Opioider såsom oxikodon kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller hypotalamus-hypofys-gonad-axeln. Exempel på förändringar som kan ses är en ökning av prolaktin i serum och en minskad halt kortisol och testosteron i plasma. Kliniska symtom kan uppträda på grund av dessa hormonförändringar.

Dopning

Idrottare ska vara medvetna om att detta läkemedel kan leda till positiva resultat i dopningstester. Användning av Tanonalla för dopningsändamål kan utgöra en hälsorisk.

Tanonalla innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depottablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel:

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och längden av samtidig behandling bör begränsas (se avsnitt 4.4). Substanser som har en CNS-depressiv effekt inkluderar, men begränsas inte till: andra opioider, gabapentinoider (såsom pregabalin), anxiolytika, hypnotika, sedativa (t.ex. bensodiazepiner), antidepressiva medel, antipsykotika, antihistaminer och antiemetika.

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

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

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotoninintoxicitet. Symtom på serotoninintoxicitet kan innefatta förändrat mentalt tillstånd (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata kliniska data från användningen av oxikodon/naloxon hos gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade kliniska data om användning av oxikodon under graviditet hos människor visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. För naloxon finns otillräckliga kliniska data om exponerade graviditeter. Kvinnors systemiska exponering för naloxon efter användning av Tanonalla är dock relativt låg (se avsnitt 5.2).

Både oxikodon och naloxon passerar över i placenta. Inga djurstudier har utförts med kombinationen av oxikodon och naloxon (se avsnitt 5.3). Data från djurstudier med oxikodon eller naloxon som administreras som enda aktiva substanser har inte visat teratogena eller embryotoxiska effekter.

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

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

Amning

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

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas framför allt efter intag av upprepade doser Tanonalla hos den ammande modern.

Amning ska avbrytas under behandling med Tanonalla.

Fertilitet

Det finns inga data vad gäller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar vid behandling av smärta

Organsystem MedDRA-	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet		
Metabolism och nutrition	Minskad aptit till aptitförlust			
Psykiatriska tillstånd	Sömnlöshet	Onormalt tänkande Oro Förvirring Depression Minskad libido Nervositet Rastlöshet	Läkemedelsberoende	Eufori Hallucinationer Mardrömmar Aggressivitet
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Krampanfall ¹ Uppmärksamhets- störning Dysgeusi Talstörningar Synkope Darrningar Letargi		Parestesi Sedering Central sömnapné syndrom
Ögon		Synskada		
Öron och balansorgan	Vertigo			
Hjärtat		Angina pectoris ² Palpitationer	Takykardi	
Blodkärl	Blodvallning	Blodtrycksfall Blodtrycks- höjning		

Organsystem MedDRA-	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné Rinorré Hosta	Gäspningar	Andnings- depression
Magtarmkanalen	Buksmärtor Förstoppning Diarré Muntorrhet Dyspepsi Kräkning Illamående Flatulens	Abdominell distension	Tandproblem	Eruktion
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym Gallkolik		<u>Dysfunktion i Oddis sfinkter</u>
Hud och subkutan vävnad	Pruritus Hudreaktioner Hyperhidros			
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi		
Njurar och urinvägar		Urinträngningar		Urinretention
Reproduktions- organ och bröstkörtel				Erektions- störningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Asteni, Trötthet	Abstinenssymtom Bröstmärta Frossa Olustkänsla Smärta Perifert ödem Törst		
Undersökningar och provtagningar		Viktnskning	Viktökning	
Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer		Olycksrelaterade skador		

¹ särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall

² särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslsjukdom

För den aktiva substansen oxikodonhydroklorid är följande tillkommande biverkningar kända
På grund av dess farmakologiska egenskaper kan oxikodonhydroklorid orsaka andningsdepression,
mios, bronkialspasm och spasmer i den glatta muskulaturen liksom undertrycka hostreflexer.

Organsystem MedDRA-	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Herpes simplex	

Organsystem MedDRA-	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Dehydrering	Ökad aptit	
Psykiatriska tillstånd	Humör- och personlighetsförändringar Minskad aktivitet Psykomotorisk hyperaktivitet	Upprördhet Perceptionsstörningar (t.ex. överklighetskänsla)		
Centrala och perifera nervsystemet		Nedsatt koncentrationsförmåga Migrän Muskelhypertoni Ofrivilliga muskelsammandragningar Hypestesi Onormal koordination		Hyperalgesi
Öron och balansorgan		Hörsefnedsättning		
Blodkärl		Vasodilatation		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dysfoni		
Magtarmkanalen	Hicka	Dysfagi Ileus Munsår Stomatit	Melena Blödande tandkött	Karies
Lever och gallvägar				Kolestas
Hud och subkutan vävnad		Torr hud	Urtikaria	
Njurar och urinvägar	Dysuri			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Hypogonadism		Amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem Läkemedelstolerans		Neonatalt abstinenssyndrom

Biverkningar vid behandling av rastlösa ben-syndrom

Följande förteckning omfattar biverkningar vid behandling med oxikodon/naloxon i en 12 veckor lång, randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie där 150 patienter fick behandling med oxikodon/naloxon och 154 patienter fick placebobehandling. Dygnsdoserna av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i studien var minst 10 mg/5 mg och högst 80 mg/40 mg. Biverkningar av behandling med oxikodon/naloxon, som konstaterades i studien vid smärtbehandling men inte i populationen med rastlösa ben-syndrom visas i gruppen "Ingen känd frekvens".

Organsystem MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighet

Organsystem MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Minskad aptit till aptitförlust		
Psykiatriska tillstånd		Sömlöshet Depression	Minskad libido Sömnattacker	Onormalt tänkande Oro Förvirring Nervositet Rastlöshet Eufori Hallucinationer Mardrömmar Aggressivitet Läkemedelsberoende
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Somnolens	Yrsel Uppmärksamhetsstörning Darrningar Parestesi	Dysgeusi	Krampanfall ¹ Sedering Talstörningar Synkope Letargi
Ögon		Synskada		
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat				Angina pectoris ² Palpitationer Takykardi
Blodkärl		Blodvallning Blodtrycksfall Blodtryckshöjning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné	Hosta Rinorré Andningsdepression Gäspningar
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående	Buksmärtor Muntorrhet Kräkning	Flatulens	Abdominell distension Diarré Dyspepsi Eruktion Tandproblem
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer		Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Pruritus Hudreaktioner		
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi
Njurar och urinvägar				Urinträngningar Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektionsstörningar	

Organsystem MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Trötthet	Bröstmärta Frossa Törst Smärta	Abstinenssymtom Perifert ödem	Illamående Asteni
Undersökningar och provtagningar				Viktförlust Viktökning
Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer			Olycksrelaterade skador	

¹ särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall

² särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslsjukdom

³ förhöjda ALAT-värden, förhöjda GGT-värden

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom vid intoxikation

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

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

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är osannolikt.

Behandling av intoxikation

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

Kliniska symtom som tyder på en överdosering med oxikodon kan behandlas genom administrering av opioidantagonister (t.ex. 0,4–2 mg naloxonhydroklorid intravenöst). Administreringen ska upprepas med 2–3 minuters intervall, i den mån det finns ett kliniskt behov för detta. Det är också möjligt att ge en infusion med 2 mg naloxonhydroklorid i 500 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % dextros (0,004 mg/ml naloxon). Infusionen ska ske vid en hastighet som är anpassad till de tidigare administrerade bolusdoserna och patientens respons.

Ventrikelsköljning kan övervägas.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika; opioider; naturliga opiumalkaloider; ATC-kod: N02AA55

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

För effekter av opioider på det endokrina systemet, se avsnitt 4.4.

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

Smärtlindring

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

Rastlösa ben-syndrom

I en 12 veckor lång dubbelblind intensivstudie gavs behandling med oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid till 150 patienter, som vid tidpunkten för randomiseringen hade svårt eller mycket svårt idiopatiskt rastlösa ben-syndrom. Definitionen på svårt syndrom är IRLS-poäng 21–30, definitionen på mycket svårt syndrom IRLS-poäng 31–40. Hos patienterna konstaterades en betydande och statistiskt signifikant förbättring av IRLS-medelvärdet jämfört med placebo under hela behandlingsperioden på så sätt, att IRLS-medelvärdet vid 12 veckor hade sjunkit 5,9 poäng mera än hos de som hade fått placebo (när samma behandlingseffekt förväntades hos patienter som avbrutit studien som med placebo, vilket är en mycket konservativ approach). Begynnande effekt konstaterades redan första behandlingsveckan. Liknande resultat erhöles också i fråga om lindrigare svårighetsgrad för rastlösa ben-syndrom (enligt mätning på RLS-6-bedömningsskalan), ökad livskvalitet (enligt bedömning med QoL-RLS-enkät), sömnkvalitet (enligt bedömning med MOS Sleep Scale) och utifrån andelen patienter som uppnått remission enligt IRLS-poängen. Bekräftad augmentation konstaterades inte hos en enda försöksperson under studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oxikodonhydroklorid

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Naloxonhydroklorid

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Kombinationen oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid (Tanonalla)

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

Alla styrkorna av Tanonalla har dosproportionalitet.

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

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

In vitro-studier av metabolismen har visat att förekomsten av kliniskt relevanta interaktioner som omfattar oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid är osannolika.

Äldre patienter

Oxikodon

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

Naloxon

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

Naloxon-3-glukuronid

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Oxikodon

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

Naloxon

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

Naloxon-3-glukuronid

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Oxikodon

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

Naloxon

För naloxon ökade AUC_T i genomsnitt till 2 850 % (90 % KI: 369, 22 042), 3 910 % (90 % KI: 506, 30 243) och 7612 % (90 % KI: 984, 58 871) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon ökade C_{max} i genomsnitt till 1 076 % (90 % KI: 154, 7 502), 858 % (90 % KI: 123, 5 981) och 1 675 % (90 % KI: 240, 11 676) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har $t_{1/2Z}$ och motsvarande AUC_{INF} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_T -värdena. Kvoterna kan ha påverkats av att det inte gick att fullständigt karakterisera naloxonplasmaprofilerna för de friska försökspersonerna.

Naloxon-3-glukuronid

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

Missbruk

För att inte skada tablettens förmåga till förlängd frisättning får Tanonalla depottabletter inte brytas sönder, krossas eller tuggas, eftersom detta kan leda till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna.

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 30 mg/15 mg; 40 mg/20 mg.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

Naloxon har därutöver en långsammare elimineringshastighet då det administreras intranasalt. Bägge egenskaper innebär att missbruk av Tanonalla inte kommer att ha den avsedda effekten. Hos oxikodonberoende råttor ledde intravenös administrering av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i förhållandet 2:1 till abstinenssymtom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Långtidsstudier av karcinogeniciteten hos en kombination av oxikodon/naloxon eller hos oxikodon som en enskild enhet har inte utförts. För naloxon har en 24-månaders oral karcinogenicitetsstudie

utförts på råttor med naloxondoser upp till 100 mg/kg/dag. Resultaten visar att naloxon inte är karcinogent under dessa betingelser.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Polyvinylacetat

Povidon K30

Natriumlaurylsulfat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Tablettens filmdragering

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

10 mg/5 mg och 40 mg/20 mg depottabletter innehåller dessutom: Röd järnoxid (E172)

30 mg/15 mg depottabletter innehåller dessutom: Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter första öppnandet av burken: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Bliстер:

Förvaras vid högst 25 °C.

Burk:

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bliстер:

Barnskyddande perforerade endosbliстер av aluminium/PVC/PE/PVDC för genomtryckning.

Barnskyddande perforerade endosbliстер av aluminium/PVC/PE/PVDC med avdragbar baksida.

Barnskyddande aluminium/PVC/PE/PVDC bliстер.

Burk:

HDPE-burk med barnskyddande polypropenskruvlock och garantiförsegling.

Förpackningsstorlekar:

Endosblister: 10 x 1 (sjukhusförpackning), 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1, 100 x 1 depottabletter.

Blister: 28, 56 och 84 depottabletter.

Burk: 50 och 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S,
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/2,5 mg: 32939

10 mg/5 mg: 32940

20 mg/10 mg: 32941

30 mg/15 mg: 32942

40 mg/20 mg: 32943

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.02.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.10.2024