

## 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

Tanonalla 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).

Tanonalla 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).

Tanonalla 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).

Tanonalla 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).

Tanonalla 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

Tanonalla 5 mg/2,5 mg  
Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera depottabletti, jonka halkaisija on 4,7 mm ja korkeus 2,9–3,9 mm.

Tanonalla 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.

Tanonalla 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.

Tanonalla 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.

Tanonalla 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.

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:

#### Analgesia

##### 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 mukaiseksi 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.

#### *Läkkäät potilaat*

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

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia. Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet (ks. kohta 5.2). Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä maksan vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos 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 vajaatoimintapotilaat*

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

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

#### Antotapa

Suun kautta.

Näitä depottabletteja otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

### **Tanonalla 5 mg/2,5 mg**

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

### **Tanonalla 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 paralyyttinen ileus.
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

## **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 paralyyttinen 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.

### 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).

### 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.

### 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).

### Psyykinen riippuvuus (addiktio)

Opioidikipuläläkkeet, 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.

### **Tanonalla 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).

### **Tanonalla 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 subokklusiota. 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-riskiarvioon.

#### 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 kudoksenekroosia ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

#### Umpieritys

Opioidit, kuten oksikodoni, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. 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.

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, anksiolyytit, unilääkkeet, rauhoittavat aineet (bentsodiatsepiinit mukaan lukien), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet.

Alkoholi voi tehostaa Tanonalla-valmisteen 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 kumariniinantikoagulantteja 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), proteaasinstäjät (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, asetyylisalisyylihapon tai naltreksonin kanssa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Oksikodoni-/naloksonivalmisteen käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole tietoja. Rajalliset tiedot oksikodonin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisellä eivät viittaa siihen, että synnyttäisten epämuodostumien riski olisi suurentunut. Naloksonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää kliinistä tietoa. Tanonalla-valmisteen käytön yhteydessä naisen systeeminen naloksonialtistus on kuitenkin suhteellinen pieni (ks. kohta 5.2).

Sekä oksikodoni että naloksoni läpäisevät istukan. Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä ei ole tehty eläintutkimuksia (ks. kohta 5.3). Pelkällä oksikodonilla tai pelkällä naloksonilla tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisuutta eikä alkiotoksisuutta.

Oksikodonin pitkäaikainen käyttö raskausaikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Oksikodonin käyttö synnytyksen aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa.

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

##### Imetys

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

Imettävään lapseen kohdistuvien riskien mahdollisuutta 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-/naloksonivalmisteella 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	≥ 1/10
Yleinen	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinainen	< 1/10 000
Tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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 ravitus	Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus			
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ajattelun poikkeavuudet, Ahdistuneisuus Sekavuus Masentuneisuus Sukupuolivietin heikkeneminen Hermostuneisuus Levottomuus	<u>Lääkeriippuvuus</u>	Euforia Aistiharhat Painajaiset Aggressiivisuus
Hermosto	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus	Kouristukset <sup>1</sup> Tarkkaavuushäiriöt Makuaistin häiriöt Puhehäiriöt Pyörtymisen Vapina Letargia		Parestesia Sedaatio
Silmät		Näön heikkeneminen		



MedDRA-luokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus			
Sydän		Angina pectoris <sup>2</sup> 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 maksaentsyymiarvot Sappikivikohtaus		
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina Ihoreaktiot Voimakas hikoilu			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit Lihasten nykiminen Lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaauspakko		Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat				Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, Uupumus	Vieroitusoireet Rintakipu Vilunväreet Huonovointisuus Kipu Ääreisosien turvotus Jano		
Tutkimukset		Painon lasku	Painonnousu	
Vammat ja myrkytykset		Tapaturmavammat		

<sup>1</sup> etenkin epileptikoilla ja henkilöillä, joilla on taipumus saada kouristuskohtauksia

<sup>2</sup> 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	
Psyykkiset 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		
Ruoansulatuselimistö	Nikotus	Nielemisvaikeudet Ileus Suun haavaumat Stomatiitti	Meleena Verenvuoto ikenistä	<u>Hammaskaries</u>
Maksa ja sappi				Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihon kuivuminen	Nokkosihottuma	
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria			
Sukupuolielimet ja rinnat		<u>Hypogonadismi</u>		Amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus Toleranssi		Vastasyntyneen vieroitussyntymä

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 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 verenkiertovajasta, ja tilanne saattaa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet tulee hoitaa oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

Oksikodoniyliannokseen viittaavat kliiniset oireet voidaan hoitaa antamalla potilaalle opioidiantagonisteja (esim. 0,4–2 mg 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 antagonistin, joka vaikuttaa kaikentyyppisiin opioidireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi suun kautta otettavan naloksonin biologinen hyötyosuus on < 3 %, joten sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää systeemistä vaikutusta. Naloksonin paikallinen, kilpaileva antagonistinen vaikutus opioidireseptoreihin estää oksikodonin

opioidireseptorivälitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoidoille 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.

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 merkittävästi 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.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### 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- $\beta$ -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 analyysyä 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) keskivaikean 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 vapaaehtosiin. 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 vapaaehtosiin.

## 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 lyhenivät 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  $AUC_t$ -arvoihin. Suhdelukuihin on saattanut vaikuttaa se, että plasman naloksonipitoisuuksia ei pystytty täysin selvittämään terveillä henkilöillä.

## Naloksoni-3-glukuronidi

Naloksoni-3-glukuronidin  $AUC_{INF}$ -arvot suurenevät keskimäärin 220-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. 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 postnataaliseen 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 siihen, että hoitopitoisuuksina käytetyn oksikodoni-/naloksonivalmisteen mutageenisuusriski ihmisillä voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

#### Tabletin ydin

Polyvinyyliasetaatti

Povidoni

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**

Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

Tablettipurkit: 3 vuotta.

Kesto aika 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 pakkaus koot 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 NUMEROT**

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**

08.10.2019