

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg/2,5 mg:

Hver depottablett inneholder 5 mg oksykodonhydroklorid (tilsvarende 4,5 mg oksykodon) og 2,5 mg naloksonhydroklorid (som 2,74 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 2,25 mg nalokson).

10 mg/5 mg:

Hver depottablett inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid (tilsvarende 9 mg oksykodon) og 5 mg naloksonhydroklorid (som 5,45 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 4,5 mg nalokson).

20 mg/10 mg:

Hver depottablett inneholder 20 mg oksykodonhydroklorid (tilsvarende 18 mg oksykodon) og 10 mg naloksonhydroklorid (som 10,9 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 9 mg nalokson).

30 mg/15 mg:

Hver depottablett inneholder 30 mg oksykodonhydroklorid (tilsvarende 27 mg oksykodon) og 15 mg naloksonhydroklorid (som 16,35 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 13,5 mg nalokson).

40 mg/20 mg:

Hver depottablett inneholder 40 mg oksykodonhydroklorid (tilsvarende 36 mg oksykodon) og 20 mg naloksonhydroklorid (som 21,8 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 18 mg nalokson).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

5 mg/ 2,5 mg

Hvit, rund, bikonveks, depottablett, med diameter på 4,7 mm og høyde på 2,9-3,9 mm.

10 mg/5 mg

Rosa, avlang, bikonveks, depottablett, med delestrek på begge sider, med lengde på 10,2 mm, bredde på 4,7 mm og høyde på 3,0-4,0 mm. Tabletten kan deles i like doser.

20 mg/10 mg

Hvit, avlang, bikonveks, depottablett, med delestrek på begge sider, med lengde på 11,2 mm, bredde på 5,2 mm og høyde på 3,3-4,3 mm. Tabletten kan deles i like doser.

30 mg/ 15 mg

Gul, avlang, bikonveks, depottablett, med delestrek på begge sider, med lengde på 12,2 mm, bredde på 5,7 mm og høyde på 3,3-4,3 mm. Tabletten kan deles i like doser.

40 mg/20 mg

Rosa, avlang, bikonveks, depottablett, med delestrek på begge sider, med lengde 14,2 mm, bredde på 6,7 mm og høyde på 3,6-4,6 mm. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioide analgetika.

Symptomatisk andrelinjebehandling av pasienter med alvorlig til svært alvorlig idiopatisk restless legs-syndrom etter at dopaminerg behandling har sviktet.

Opioidantagonisten nalokson er tilsatt for å motvirke opioidindusert obstipasjon ved å blokkere oksykodons virkning på opioidreseptorer lokalt i tarmen.

Tanonalla er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Analgesi

Den analgetiske effekten til Tanonalla er ekvivalent med depotformuleringer av oksykodon.

Doseringen tilpasses smerteintensitet og den enkelte pasients følsomhet. Hvis ikke annet er foreskrevet, skal Tanonalla administreres som følger:

Voksne

Vanlig startdose for en pasient som ikke tidligere har fått opioider er 10 mg/5 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid hver 12. time.

Pasienter som allerede får opioider kan starte med høyere doser av Tanonalla, avhengig av tidligere erfaring med opioider.

Tanonalla 5 mg/2,5 mg er tilgjengelig for å lette dosetitrering når opioidbehandling initieres og ved individuell dosejustering.

Maksimal døgndose av Tanonalla er 160 mg oksykodonhydroklorid og 80 mg naloksonhydroklorid.

Maksimal daglig dose beholdes pasienter som tidligere har blitt vedlikeholdt på en stabil daglig dose, og som har fått behov for en økt dose. Spesiell oppmerksomhet bør gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter med mild nedsatt leverfunksjon hvis en økt dose vurderes. Hos pasienter som trenger høyere doser bør tillegg av oksykodonhydroklorid depotformulering til samme tidspunkter vurderes, hvor det tas hensyn til maksimal døgndose på 400 mg oksykodonhydroklorid depotformulering. Ved tilleggsdosering med

oksykodonhydroklorid kan naloksonhydroklorids gunstige effekt på tarmfunksjonen reduseres.

Etter full seponering av behandlingen med Tanonalla med påfølgende bytte til et annet opioid, kan forverring av tarmfunksjon forventes.

Enkelte pasienter som bruker disse depottablettene etter en fast tidsplan har behov for analgetika med umiddelbar frisetting som akuttmedisin mot gjennombruddssmerter. Tanonalla er en depotformulering og derfor ikke tiltenkt behandling av gjennombruddssmerter. Ved behandling av gjennombruddssmerter bør en enkeltdose akuttmedisin tilsvare en sjettedel av den ekvivalente døgndosen av oksykodonhydroklorid. Behov for akuttmedisin mer enn to ganger daglig er vanligvis en indikasjon på at doseringen bør oppjusteres. Slik justering bør foretas hver eller annenhver dag, hver gang med 5 mg/2,5 mg, eller ved behov 10 mg/5 mg, oksykodonhydroklorid/ naloksonhydroklorid 2 ganger daglig, til en stabil dose nås. Målet er å etablere en pasientspesifikk dosering 2 ganger daglig som kan opprettholde adekvat analgesi, med bruk av så lite akuttmedisin som mulig, så lenge smertebehandling er nødvendig.

Fastsatt dosering av Tanonalla tas to ganger daglig etter en fast tidsplan. Symmetrisk administrasjon (samme dose morgen og kveld) etter en fast tidsplan (hver 12. time) er egnet for de fleste pasienter, men hos enkelte pasienter kan, avhengig av individuell smertesituasjon, asymmetrisk dosering tilpasset smertemønsteret være gunstig. Vanligvis skal laveste effektive analgetiske dose velges.

Ved ikke-malign smertebehandling er døgndoser inntil 40 mg/20 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid vanligvis tilstrekkelig, men høyere doser kan være nødvendig.

For doser som ikke er mulige/praktiske med disse styrker, finnes andre styrker av dette legemidlet.

Restless legs-syndrom (RLS)

Tanonalla er indisert for pasienter som har hatt RLS i minst 6 måneder. Pasienten må ha RLS-symptomer daglig og på dagtid (minst 4 dager per uke). Tanonalla kan brukes etter at tidligere dopaminerg behandling har sviktet. Sviktende dopaminerg behandling er definert som utilstrekkelig innledende respons, respons som har blitt utilstrekkelig over tid, forverrede eller uakseptable symptomer til tross for adekvate doser. Tidligere behandling med minst ett dopaminerg legemiddel skal generelt ha hatt en varighet på 4 uker. En kortere periode kan være akseptabel i tilfeller der dopaminerg behandling ikke var tolerabel.

Dosen bør justeres i forhold til sensitiviteten til hver enkelt pasient.

Behandling av pasienter med restless legs-syndrom med oksykodon/nalokson skal skje under tilsyn av lege som har erfaring med behandling av restless legs-syndrom.

Såfremt ikke annet er forskrevet, skal Tanonalla administreres på følgende måte:

Voksne

Vanlig startdose er 5 mg/2,5 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid hver 12. time.

Ukentlig titrering anbefales i tilfeller der høyere doser er nødvendig. I hovedstudien var gjennomsnittlig døgndose 20 mg/10 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid.

Noen pasienter kan ha nytte av en høyere døgndose på opptil maksimalt 60 mg/30 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid.

Tanonalla tas i forskrevet dose to ganger daglig etter en fast tidsplan. Symmetrisk administrasjon (samme dose morgen og kveld) etter en fast tidsplan (hver 12. time) er egnet for de fleste pasienter, mens enkelte pasienter kan, avhengig av individuell situasjon, ha nytte av asymmetrisk dosering som er tilpasset den enkelte pasient. Vanligvis skal laveste effektive dose velges.

For doser som ikke er mulige/praktiske med denne styrken, finnes andre styrker av dette legemidlet.

Analgesi/restless legs-syndrom

Eldre pasienter

Som hos yngre voksne bør doseringen tilpasses smerteintensitet eller RLS-symptomer og den enkelte pasients følsomhet.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

En klinisk studie har vist at plasmakonsentrasjonen av oksykodon og nalokson er forhøyet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Naloksonkonsentrasjonen ble påvirket i større grad enn oksykodonkonsentrasjonen (se pkt. 5.2). Klinisk relevans av en relativt høy naloksoneksponering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er hittil ikke kjent. Det bør utvises forsiktighet når oksykodon/nalokson gis til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Tanonalla er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En klinisk studie har vist at plasmakonsentrasjonen av oksykodon og nalokson er forhøyet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Naloksonkonsentrasjonen ble påvirket i større grad enn oksykodonkonsentrasjonen. Klinisk relevans av en relativt høy naloksoneksponering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er hittil ikke kjent. Det bør utvises forsiktighet når oksykodon/nalokson gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tanonalla hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Behandlingsvarighet

Tanonalla skal ikke brukes lengre enn absolutt nødvendig. Ved behov for langtidsbehandling, gitt sykdommens karakter og alvorlighetsgrad, kreves grundig og regelmessig kontroll for å fastslå om og i hvilken grad videre behandling er nødvendig.

Analgesi

Når pasienten ikke lenger har behov for opioidbehandling anbefales det at dosen nedtrappes gradvis (se pkt. 4.4).

Restless legs-syndrom

Under behandling med Tanonalla bør pasienten evalueres klinisk minst hver tredje måned. Behandlingen skal fortsette bare hvis Tanonalla anses som effektiv og nytten anses å oppveie bivirkninger og potensielle skadelige effekter hos pasienten. Før RLS-behandling fortsetter utover 1 år, bør det vurderes et regime med gradvis nedtrapping av Tanonalla over en periode på omtrent 1 uke for å fastslå om fortsatt behandling med oksykodon/nalokson er indisert.

Når en pasient ikke lenger trenger behandling, anbefales nedtrapping over en periode på omtrent 1 uke for å redusere risikoen for abstinensreaksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Fastsatt dosering av disse depottablettene tas to ganger daglig etter en fast tidsplan. Depottablettene kan tas med eller uten mat.

5 mg/2,5 mg:

Tanonalla skal svelges med tilstrekkelig væske og skal ikke deles, tygges eller knuses (se pkt. 4.4.).

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

Tabletten kan deles i like doser. Tanonalla skal svelges med tilstrekkelig væske og skal ikke tygges eller knuses (se pkt. 4.4.).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og/eller hyperkapni
- Alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- Cor pulmonale
- Alvorlig bronkialastma
- Ikke-opioidindusert paralytisk ileus
- Moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

For restless legs-syndrom også:

- Tidligere opioidmisbruk

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon

Hovedrisiko ved opioidoverskudd er respirasjonsdepresjon.

Det bør utvises forsiktighet når oksykodon/nalokson gis til eldre eller svake pasienter, pasienter med opioidindusert paralytisk ileus, pasienter med alvorlig nedsatt lungefunksjon, pasienter med søvnapné, myksødem, hypotyreose, Addisons sykdom (binyrebarkinsuffisiens), toksisk psykose, gallestein, prostatahypertrofi, alkoholisme, delirium tremens, pankreatitt, hypotensjon, hypertensjon, underliggende hjerte- eller karsykdom, hodeskader (grunnet fare for økt intrakranielt trykk), epileptisk sykdom eller disposisjon for kramper.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som bruker MAO-hemmere eller CNS-depressiva.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Dette legemidlet kan gi søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkl. sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa, for eksempel benzodiazepiner eller relaterte legemidler

Samtidig bruk av opioider, inkludert oksykodonhydroklorid, og sedativa, for eksempel benzodiazepiner eller relaterte legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene, skal samtidig foreskrivning av slike sedativa være forbeholdt pasienter der alternative behandlingsformer ikke er tilgjengelig. Hvis det tas en beslutning om å foreskrive oksykodon/nalokson samtidig

med sedativa, skal den laveste effektive dosen brukes, og behandlingen skal være så kortvarig som mulig.

Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Med hensyn til dette anbefales det sterkt å informere pasientene og deres omsorgspersoner om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Forsiktighet tilrådes ved behandling av pasienter med Restless legs-syndrom og søvnapné syndrom med disse tablettene på grunn av additiv risiko for respirasjonsdepresjon. Det foreligger ingen data om risikoen da pasienter med søvnapné syndrom ble ekskludert fra de kliniske studiene.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Forsiktighet må også utvises når oksykodon/nalokson gis til pasienter med lett nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Grundig medisinsk overvåking er spesielt nødvendig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Sykdommer i lever og galleveier

Oksykodon kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter og dermed øke risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt. Derfor må oksykodon/nalokson administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i galleveiene.

Diaré

Diaré kan anses som en mulig bivirkning av nalokson.

Langtidsbehandling

Hos pasienter som står på langtids opioidbehandling kan overgang til oksykodon/nalokson innledningsvis utløse abstinenssymptomer. Slike pasienter kan ha behov for spesifikk oppfølging.

Tanonalla er ikke egnet til behandling av abstinenssymptomer.

Ved langtidsbruk kan pasienten utvikle toleranse overfor legemidlet og trenge høyere doser for å opprettholde ønsket effekt. Kronisk bruk av oksykodon/nalokson kan medføre fysisk avhengighet. Abstinenssymptomer kan oppstå ved brå seponering av behandling. Hvis behandling ikke lenger er nødvendig, er det anbefalt å redusere døgndosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer (se pkt. 4.2).

Det er begrenset klinisk erfaring med Tanonalla ved langtidsbehandling av RLS i mer enn 1 år (se pkt. 4.2)

Psykologisk avhengighet

Det er fare for utvikling av psykologisk avhengighet overfor opioidanalgetika, inkludert oksykodon/nalokson. Oksykodon/nalokson bør brukes med spesiell forsiktighet hos pasienter med alkohol- og legemiddelmisbruk i anamnesen. Oksykodon alene har en misbruksprofil tilsvarende andre sterke opioidagonister.

5 mg/2,5 mg

For ikke å ødelegge depottablettene depotegenskaper, skal depottablettene svelges hele og ikke deles, tygges eller knuses. Deling, tygging eller knusing av depottablettene før inntak medfører raskere frisetting av virkestoffene og absorpsjon av en potensielt dødelig oksykodondose (se pkt. 4.9).

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

Tabletten kan deles i like doser. For ikke å ødelegge depottablettene depotegenskaper, skal depottablettene ikke tygges eller knuses. Tygging eller knusing av depottablettene før inntak medfører raskere frisetting av

virkestoffene og absorpsjon av en potensielt dødelig oksykodondose (se pkt. 4.9).

Den tomme depottablettmatriksen kan ses i avføringen.

Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller en plutselig søvnepisode må avstå fra å kjøre eller bruke maskiner. Videre kan en dosereduksjon eller seponering av behandling vurderes. På grunn av mulige additive effekter, bør forsiktighet tilrådes når pasienter tar andre sedativa i kombinasjon med oksykodon/nalokson (se pkt. 4.5 og 4.7).

Alkohol

Samtidig bruk av alkohol og Tanonalla kan øke bivirkningene til Tanonalla. Samtidig bruk bør unngås.

Pediatrisk populasjon

Tanonalla er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt av oksykodon/nalokson.

Kreft

Det foreligger ingen klinisk erfaring hos pasienter med kreft relatert til peritoneal karsinomatose eller med subokklusivt syndrom ved fremskredne stadier av gastrointestinal kreft og bekkenkreft. Bruk av oksykodon/nalokson i denne populasjonen er derfor ikke anbefalt.

Operasjon

Disse tablettene anbefales ikke til preoperativ bruk eller de første 12-24 timer postoperativt. Avhengig av kirurgitype og -omfang, valgt anestesi prosedyre, annen samtidig medisiner og pasientens individuelle tilstand, er nøyaktig tid for oppstart av postoperativ behandling med oksykodon/nalokson avhengig av en grundig nytte/risiko-vurdering for den enkelte pasient.

Misbruk

Ethvert misbruk av Tanonalla hos stoffmisbrukere frarådes på det sterkeste.

Ved parenteralt, intranasalt eller oralt misbruk hos individer som er avhengige av opioidagonister, som heroin, morfin eller metadon, forventes oksykodon/nalokson å gi uttalte abstinenssymptomer - på grunn av naloksons egenskaper som opioidreseptorantagonist - eller å forsterke underliggende abstinenssymptomer (se pkt. 4.9).

Disse tablettene er kun tiltenkt oral bruk. Misbruk av depottablettinnholdet (spesielt talkum) ved parenteral injeksjon kan ventes å gi lokal vevsnekrose og lungegranulom eller medføre andre alvorlige, potensielt dødelige bivirkninger.

Endokrin system

Opioider som oksykodon kan påvirke hypotalamus-hypofyse-binyre- eller -gonadeaksene. Blant de observerte endringene er økning i serum prolaktin og reduksjon i plasmakortisol og plasmatestosteron. Kliniske symptomer kan oppstå som følge av disse hormonforandringene.

Tanonalla inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sedativa legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler:

Samtidig bruk av opioider og sedativa, for eksempel benzodiazepiner eller relaterte legemidler, øker risikoen for

sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen og varigheten av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4)

Legemidler som hemmer CNS inkluderer, men er ikke begrenset til: andre opioider, andre opioider, gabapentinoide (f.eks. pregabalin), anxiolytika, hypnotika, sedativa (inkludert benzodiazepiner), antipsykotika, antihistaminer og antiemetika.

Samtidig administrering av oksykodon og antikolinergika eller legemidler med antikolinerg aktivitet (f.eks. trisykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappende legemidler, legemidler mot Parkinsons sykdom) kan føre til økte antikolinerge bivirkninger.

Alkohol kan øke de farmakodynamiske effektene til Tanonalla; samtidig bruk bør unngås.

Samtidig bruk av oksykodon og serotonerge legemidler, som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer (SNRI), kan forårsake serotoninintoksitasitet. Symptomene på serotoninintoksitasitet kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonome forstyrrelser (f.eks. takykardi, ustabilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsproblemer, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Oksykodon skal brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker disse legemidlene. Hos enkelte pasienter kan det være behov for dosereduksjon.

Klinisk relevante endringer i INR (International Normalized Ratio) eller Quick-verdi i begge retninger er sett hos individer som samtidig har fått oksykodon og kumarin-antikoagulantia.

Oksykodon metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 og delvis via CYP2D6 (se pkt. 5.2). Aktiviteten til disse metabolismeveiene kan hemmes eller induseres av forskjellige legemidler og kostelementer som inntas samtidig. Det kan derfor være nødvendig å justere Tanonalladosen.

CYP3A4-hemmere, som makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin, telitromycin), antimykotika av azoltypen (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), proteasehemmere (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidin og grapefruktjuice kan gi redusert clearance av oksykodon og medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Reduksjon av dosen av Tanonalla og påfølgende retitrering kan være nødvendig.

CYP3A4-indusere som rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt, kan indusere oksykodons metabolisme og gi økt clearance av legemidlet, noe som medfører redusert plasmakonsentrasjon av oksykodon. Forsiktighet anbefales og ytterligere titrering kan være nødvendig for å oppnå adekvat nivå av symptomkontroll.

Teoretisk sett kan legemidler som kan hemme CYP2D6-aktivitet, som paroksetin, fluoksetin og kinidin, gi redusert clearance av oksykodon og medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Samtidig bruk av CYP2D6-hemmere hadde en ikke-signifikant effekt på elimineringen av oksykodon og påvirket heller ikke oksykodons farmakodynamiske effekter.

Metabolismestudier *in vitro* indikerer at det ikke bør forventes klinisk relevante interaksjoner mellom oksykodon og nalokson. Sannsynligheten for klinisk relevante interaksjoner mellom paracetamol, acetylsalisylsyre eller naltrekson og kombinasjonen av oksykodon og nalokson i terapeutiske konsentrasjoner er minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke klinisk data på bruk av oksykodon/nalokson hos gravide kvinner eller under fødsel. Begrensede klinisk data på bruk av oksykodon under graviditet hos mennesker ga ingen holdepunkter for en økt risiko for medfødte misdannelser. For nalokson foreligger det ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk under graviditet. Systemisk eksponering for nalokson hos kvinner etter bruk av Tanonalla er imidlertid relativt lav (se pkt. 5.2).

Både oksykodon og nalokson passerer placenta. Ingen dyrestudier er blitt utført med oksykodon og nalokson i kombinasjon (se pkt. 5.3). Dyrestudier med oksykodon eller nalokson gitt som eneste legemiddel har ikke vist teratogene eller embryotoksiske effekter.

Langtidsbruk av oksykodon under graviditet kan gi abstinenssymptomer hos nyfødte. Gitt under fødsel kan oksykodon utløse respirasjonsdepresjon hos nyfødte.

Tanonalla skal kun brukes under graviditet hvis nytten oppveier mulig risiko for ufødte barn eller nyfødte.

Amming

Oksykodon går over i morsmelk. Det er målt et forhold mellom konsentrasjonen i melk og plasma på 3,4:1, og oksykodoneffekter hos barn som ammes er derfor mulig. Det er ukjent om nalokson også går over i morsmelk. Etter inntak av Tanonalla er imidlertid det systemiske naloksonnivået svært lavt (se pkt. 5.2). Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, spesielt etter at den ammende moren har inntatt flere doser av Tanonalla. Amming bør avbrytes under behandling med Tanonalla.

Fertilitet

Det foreligger ingen data med hensyn til fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oksykodon/nalokson har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette er spesielt sannsynlig ved behandlingsstart, etter doseøkning eller bytte av legemiddel og dersom Tanonalla kombineres med andre CNS-hemmende legemidler. Pasienter stabilisert på en spesifikk dosering vil ikke nødvendigvis rammes. Pasienter bør derfor spørre legen om kjøring eller bruk av maskiner kan tilrådes.

Pasienter som behandles med Tanonalla og opplever søvnighet og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å avstå fra å kjøre eller delta i aktiviteter der svekket oppmerksomhet kan utsette dem selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. bruk av maskiner), inntil slike tilbakevendende episoder og søvnighet har opphørt (se også pkt. 4.4 og 4.5).

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvenser er utgangspunkt for vurdering av bivirkninger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger ved behandling av smerter

Organklassesystem MedDRA	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt, inkludert tap av appetitt			
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Unormal tankegang, angst, forvirringstilstand, depresjon, nedsatt libido, nervøsitet, rastløshet	Legemiddel-avhengighet	Euforisk humør, hallusinasjoner, mareritt, aggresjon
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine, søvnighet	Kramper ¹ , oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, taleforstyrrelser, synkope, tremor, letargi		Parestesi, sedasjon Sentral søvnapné syndrom
Øyesykdommer		Redusert syn		
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo			
Hjertesykdommer		Angina pectoris ² , palpitasjoner	Takykardi	
Karsykdommer	Hetetokter	Blodtrykksfall, blodtrykksøkning		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné, rhinoré, hoste	Gjesping	Respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, forstoppelse, diaré, munntørrhet, dyspepsi, oppkast, kvalme, flatulens	Flatulens	<u>Tannproblemer</u>	Raping
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverenzymmer, galleveiskolikk		<u>Dysfunksjon i Oddis sfinkter</u>
Hud- og underhudssykdommer	Kløe, hudreaksjoner, svetteing			

Organklassesystem MedDRA	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer, muskelrykninger, myalgi		
Sykdommer i nyre og urinveier		Akutt vannlatingsbehov		Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, utmattelse	Abstinenssyndrom, brystmerter, frysninger, sykdomsfølelse, smerter, perifert ødem, tørste		
Undersøkelser		Vekttap	Vektøkning	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Ulykkesskader		

¹ spesielt hos personer med epileptisk sykdom eller disposisjon for kramper

² spesielt hos pasienter med koronarsykdom i anamnesen

For virkestoffet oksykodonhydroklorid er i tillegg følgende bivirkninger kjent

Som følge av sine farmakologiske egenskaper kan oksykodonhydroklorid gi respirasjonsdepresjon, miose, bronkialspasmer og spasmer i glatt muskulatur, samt undertrykke hosterefleksen.

Organklassesystem MedDRA	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Herpes simplex	
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dehydrering	Øket appetitt	

Organklassesystem MedDRA	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Psykiatriske lidelser	Endret stemningsleie og personlighetsforandring, nedsatt aktivitet, psykomotorisk hyperaktivitet	Uro, persepsjonsforstyrrelser (f.eks. derealisasjon)		
Nevrologiske sykdommer		Svekket konsentrasjon, migrene, hypertoni, ufrivillige muskelsammentrekninger, hypestes, koordinasjonsforstyrrelser		Hyperalgesi
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel		
Karsykdommer		Vasodilasjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dysfoni		
Gastrointestinale sykdommer	Hikke	Dysfagia, ileus, munnsår, stomatitt	Melena, tannkjøttblødning	Tannråte
Sykdommer i lever og galleveier				Kolestase
Hud- og underhudssykdommer		Tørr hud	Urtikaria	
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Hypogonadisme		Amenorrhoea
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem, legemiddeltoleranse		Abstinenssyndrom hos nyfødte

Bivirkninger ved behandling av restless legs-syndrom

Listen nedenfor viser bivirkninger som er sett med oksykodon/nalokson i en 12-ukers, randomisert, placebokontrollert klinisk studie der totalt 150 pasienter fikk oksykodon/nalokson og 154 pasienter fikk placebo i døgndoser mellom 10 mg/5 mg og 80 mg/40 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid. Bivirkninger forbundet med oksykodon/nalokson brukt mot smerter, men som ikke er observert i RLS-studiepopulasjonen, er tilføyd med frekvens ikke kjent.

Organklassesystem MedDRA	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
-----------------------------	---------------	---------	----------------	------------

Organklasser MedDRA	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt, inkludert tap av appetitt		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet Depresjon	Nedsatt libido Søvnanfall	Unormal tankegang Angst Forvirring Nervøsitet Rastløshet Euforisk humør Hallusinasjoner Mareritt Aggresjon Legemiddelavhengighet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Søvnighet	Svimmelhet Oppmerksomhetsforstyrrelser Tremor Parestesi	Dysgeusi	Kramper ¹ Sedasjon Taleforstyrrelser Synkope Letargi
Øyesykdommer		Svekket syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Hjertesykdommer				Angina pectoris ² Palpitasjoner Takykardi
Karsykdommer		Hetetokter Blodtrykksfall Blodtrykksøkning		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné	Hoste Rhinoré Respirasjonsdepresjon Gjesping
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Kvalme	Magesmerter Munntørrehet Oppkast	Flatulens	Abdominal distensjon Diaré Dyspepsi Raping Tannproblemer
Sykdommer i lever og galleveier		Økte leverenzym ³		Galleveiskolikk
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose	Kløe Hudreaksjoner		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskelspasmer Muskelrykninger Myalgi

Organklassesystem MedDRA	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt vannlatingsbehov Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Erekttil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse	Brystmerter Frysninger Tørste Smerter	Abstinenssyndrom Perifert ødem	Sykdomsfølelse Asteni
Undersøkelser				Vekttap Vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Ulykkesskader	

¹ spesielt hos personer med epileptisk sykdom eller disposisjon for kramper

² spesielt hos pasienter med koronarsykdom i anamnesen

³ forhøyet alaninaminotransferase, forhøyet gamma-glutamyltransferase

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på forgiftning

Avhengig av pasientens anamnese kan overdosering med oksykodon/nalokson manifesteres ved symptomer som er utløst enten av oksykodon (opioidreseptoragonist) eller nalokson (opioidreseptorantagonist).

Symptomer på overdosering med oksykodon omfatter miose, respirasjonsdepresjon, søvnighet som utvikles til apati, hypotoni, bradykardi og hypotensjon. Koma, ikke-kardiogent lungeødem og sirkulasjonssvikt kan oppstå i alvorligere tilfeller og kan medføre et fatalt utfall.

Symptomer på overdosering med nalokson alene er lite sannsynlig.

Behandling av forgiftning

Abstinenssymptomer som følge av overdosering med nalokson bør behandles symptomatisk under tett overvåking.

Kliniske symptomer som indikerer overdosering med oksykodon kan behandles ved administrasjon av opioidantagonister (f.eks. naloksonhydroklorid 0,4-2 mg intravenøst). Administrasjon bør gjentas med 2-3 minutters mellomrom, etter klinisk behov. Det er også mulig å gi en infusjon med 2 mg naloksonhydroklorid i 500 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % dekstrose (0,004 mg/ml nalokson). Infusjonen bør skje i en hastighet tilpasset tidligere bolusdoser og pasientens respons.

Ventrikkeltømming kan vurderes.

Støttetiltak (kunstig åndedrett, oksygen, karkontraherende midler og væskeinfusjoner) bør om nødvendig brukes for å behandle sirkulatorisk sjokk etter overdosering. Hjertestans eller arytmier kan kreve hjertekompresjon eller defibrillering. Kunstig åndedrett bør gis ved behov. Væske- og elektrolyttbalanse bør opprettholdes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika; opioider; opiumsalkaloider; ATC-kode: N02AA55.

Virkningsmekanisme

Oksykodon og nalokson har affinitet til opioide kappa-, my- og deltareseptorer i hjerne, ryggmarg og perifere organer (f.eks. tarm). Oksykodon virker som opioidreseptoragonist ved disse reseptorene og bindes til endogene opioidreseptorer i CNS. Nalokson derimot, er en ren antagonist som virker på alle typer opioidreseptorer.

Farmakodynamiske effekter

Grunnet uttalt "first pass"-metabolisme er naloksens biotilgjengelighet etter oral administrasjon <3 %, så en klinisk relevant systemisk effekt er lite sannsynlig. Som følge av at nalokson utøver lokal kompetitiv antagonisme av den opioidreseptormediert oksykodoneffekten i tarm, reduserer nalokson tarmfunksjonsforstyrrelsene som er karakteristiske ved opioidbehandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

For effekter av opioider på endokrinsystemet, se pkt. 4.4.

Prekliniske studier har vist ulike effekter av naturlige opioider på immunsystemets komponenter. Klinisk signifikans av disse funnene er ukjent. Det er ukjent om oksykodon, et semisyntetisk opioid, har tilsvarende effekter på immunsystemet som naturlige opioider.

Analgesi

I en 12 ukers dobbelblindet parallellgruppestudie med 322 pasienter med opioidindusert forstoppelse, hadde pasienter som ble behandlet med oksykodonhydroklorid-naloksonhydroklorid gjennomsnittlig én ekstra spontan (uten laksantia) og fullstendig avføring den siste behandlingsuken, sammenlignet med pasienter som fortsatte å bruke tilsvarende doser av oksykodonhydroklorid depottabletter ($p < 0,0001$). Bruk av laksantia de første fire ukene var signifikant lavere i gruppen som fikk oksykodon-nalokson sammenlignet med gruppen som fikk oksykodon monoterapi (henholdsvis 31 % mot 55 %, $p < 0,0001$). Tilsvarende resultater ble vist i en studie med 265 pasienter med smerter som ikke skyldtes kreft, hvor det ble sammenlignet døgndoser av oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid på 60 mg/30 mg opp til 80 mg/40 mg med oksykodonhydroklorid monoterapi i samme doseområde.

Restless legs-syndrom

I en 12-ukers, dobbelblindet effektstudie ble 150 pasienter med alvorlig til svært alvorlig idiopatisk restless legs-syndrom ved randomisering behandlet med oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid. Alvorlig syndrom er definert som en IRLS-skår mellom 21 og 30, og svært alvorlig er definert som en skår mellom 31 og 40. Pasienter viste en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring av gjennomsnittlig IRLS-skår sammenlignet med placebo under hele behandlingsperioden, med en reduksjon i gjennomsnittlig IRLS-skår på 5,9 poeng sammenlignet med placebo ved uke 12 (forutsatt en effekt hos pasienter som avbrøt studien tilsvarende den hos de som fullførte på placebo, som representerer en svært konservativ tilnærming).

Begynnende effekt ble påvist så tidlig som i første behandlingsuke. Lignende resultater ble vist for bedring av alvorlighetsgrad av RLS-symptomer (målt på RLS-6-skalaen), i livskvalitet målt i et spørreskjema om RLS og livskvalitet, i søvnkvalitet (målt på MOS søvnskala) og for andelen med bedring av IRLS-skår. Ingen pasienter hadde bekreftede tilfeller av forsterkning i løpet av studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Oksykodonhydroklorid

Absorpsjon

Oksykodon har en høy absolutt biotilgjengelighet på inntil 87 % etter oral administrasjon.

Distribusjon

Etter absorpsjon distribueres oksykodon til hele kroppen. Omtrent 45 % er bundet til plasmaproteiner.

Oksykodon passerer placenta og kan påvises i morsmelk.

Biotransformasjon

Oksykodon metaboliseres i tarm og lever til noroksykodon og oksymorfon og til ulike glukuronidkonjugater.

Noroksykodon, oksymorfon og noroksymorfon dannes via cytokrom P450-systemet. Kinidin reduserer dannelse av oksymorfon hos mennesker uten betydelig påvirkning av oksykodons farmakodynamikk.

Metabolittene bidrar ubetydelig til samlet farmakodynamisk effekt.

Eliminasjon

Oksykodon og metabolittene utskilles i urin og fæces.

Naloksonhydroklorid

Absorpsjon

Etter oral administrasjon har nalokson svært lav systemisk tilgjengelighet på <3 %.

Distribusjon

Nalokson passerer placenta. Det er ukjent om nalokson også går over i morsmelk.

Biotransformasjon og eliminasjon

Etter parenteral administrasjon er plasmahalveringstiden ca én time. Virketiden avhenger av dose og administrasjonsvei. Intramuskulær injeksjon gir mer langvarig effekt enn intravenøse doser. Nalokson metaboliseres i lever og utskilles i urin. Hovedmetabolittene er naloksonglukuronid, 6β-naloksol og dets glukuronid.

Oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid i kombinasjon (Tanonalla)

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

De farmakokinetiske egenskapene til oksykodon fra Tanonalla er ekvivalente med egenskapene fra oksykodonhydroklorid depottabletter gitt sammen med naloksonhydroklorid depottabletter.

Byttbarhet mellom alle dosestyrker av Tanonalla er demonstrert.

Etter oral administrasjon av maksimaldose av oksykodon/nalokson hos friske forsøkspersoner er plasmakonsentrasjonen av nalokson så lav at det ikke er mulig å gjennomføre en farmakokinetikkanalyse. For å gjennomføre en farmakokinetikkanalyse brukes nalokson-3-glukuronid som surrogatmarkør, da dets plasmakonsentrasjon er høy nok til å måles.

Etter inntak av fettrik frokost øker biotilgjengelighet og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) av oksykodon i gjennomsnitt med henholdsvis 16 % og 30 % sammenlignet med administrasjon i fastende tilstand. Dette ble ikke ansett som klinisk relevant, så Tanonalla kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Legemiddelmetabolismestudier *in vitro* tyder på at klinisk relevante interaksjoner med oksykodon/nalokson er lite sannsynlig.

Eldre pasienter

Oksykodon

Oksykodons AUC_t var i gjennomsnitt økt til 118 % (90 % KI: 103, 135) hos eldre sammenlignet med yngre, frivillige forsøkspersoner. Oksykodons $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 114 % (90 % KI: 102, 127).

Oksykodons $C_{\min}$ var i gjennomsnitt økt til 128 % (90 % KI: 107, 152).

Nalokson

Naloksons AUC_t var i gjennomsnitt økt til 182 % (90 % KI: 123, 270) hos eldre sammenlignet med yngre, frivillige forsøkspersoner. Naloksons $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 173 % (90 % KI: 107, 280). Naloksons $C_{\min}$ var i gjennomsnitt økt til 317 % (90 % KI: 142, 708).

Nalokson-3-glukuronid

Nalokson-3-glukuronids AUC_t var i gjennomsnitt økt til 128 % (90 % KI: 113, 147) hos eldre sammenlignet med yngre, frivillige forsøkspersoner. Nalokson-3-glukuronids $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 127 % (90 % KI: 112, 144). Nalokson-3-glukuronids $C_{\min}$ var i gjennomsnitt økt til 125 % (90 % KI: 105, 148).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Oksykodon

Oksykodons AUC_{INF} var i gjennomsnitt økt til 143 % (90 % KI: 111, 184), 319 % (90 % KI: 248, 411) og 310 % (90 % KI: 241, 398) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Oksykodons $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 120 % (90 % KI: 99, 144), 201 % (90 % KI: 166, 242) og 191 % (90 % KI: 158, 231) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Oksykodons $t_{1/2Z}$ var i gjennomsnitt økt til 108 % (90 % KI: 70, 146), 176 % (90 % KI: 138, 215) og 183 % (90 % KI: 145, 221) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Nalokson

Naloksons AUC_t var i gjennomsnitt økt til 411 % (90 % KI: 152, 1112), 11518 % (90 % KI: 4259, 31149) og 10666 % (90 % KI: 3944, 28847) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Naloksons $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 193 % (90 % KI: 115, 324), 5292 % (90 % KI: 3148, 8896) og 5252 % (90 % KI: 3124, 8830) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Da det ikke foreligger tilstrekkelige data er $t_{1/2Z}$ og tilsvarende AUC_{INF} for nalokson ikke beregnet. Sammenligninger av biotilgjengelighet for nalokson er derfor basert på AUC_t -verdier.

Nalokson-3-glukuronid

Nalokson-3-glukuronids AUC_{INF} var i gjennomsnitt økt til 157 % (90 % KI: 89, 279), 128 % (90 % KI: 72, 227) og 125 % (90 % KI: 71, 222) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Nalokson-3-glukuronids $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 141 % (90 % KI: 100, 197), 118 % (90 % KI: 84, 166) og redusert til 98 % (90 % KI: 70, 137) hos individer med henholdsvis

lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Nalokson-3-glukuronids $t_{1/2Z}$ var i gjennomsnitt økt til 117 % (90 % KI: 72, 161), redusert til 77 % (90 % KI: 32, 121) og redusert til 94 % (90 % KI: 49, 139) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Oksykodon

Oksykodons AUC_{INF} var i gjennomsnitt økt til 153 % (90 % KI: 130, 182), 166 % (90 % KI: 140, 196) og 224 % (90 % KI: 190, 266) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Oksykodons C_{max} var i gjennomsnitt økt til 110 % (90 % KI: 94, 129), 135 % (90 % KI: 115, 159) og 167 % (90 % KI: 142, 196) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Oksykodons $t_{1/2Z}$ var i gjennomsnitt økt til 149 %, 123 % og 142 % hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Nalokson

Naloksons AUC_t var i gjennomsnitt økt til 2850 % (90 % KI: 369, 22042), 3910 % (90 % KI: 506, 30243) og 7612 % (90 % KI: 984, 58871) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Naloksons C_{max} var i gjennomsnitt økt til 1076 % (90 % KI: 154, 7502), 858 % (90 % KI: 123, 5981) og 1675 % (90 % KI: 240, 11676) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Da det ikke foreligger tilstrekkelige data er $t_{1/2Z}$ og tilsvarende AUC_{INF} for nalokson ikke beregnet. Sammenligninger av biotilgjengelighet for nalokson er derfor basert på AUC_t -verdier. Forholdstall kan ha blitt påvirket av manglende mulighet til å karakterisere naloksons plasmaprofil fullt ut hos friske forsøkspersoner.

Nalokson-3-glukuronid

Nalokson-3-glukuronids AUC_{INF} var i gjennomsnitt økt til 220 % (90 % KI: 148, 327), 370 % (90 % KI: 249, 550) og 525 % (90 % KI: 354, 781) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Nalokson-3-glukuronids C_{max} var i gjennomsnitt økt til 148 % (90 % KI: 110, 197), 202 % (90 % KI: 151, 271) og 239 % (90 % KI: 179, 320) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. For nalokson-3-glukuronids $t_{1/2Z}$ var det i gjennomsnitt ingen signifikant forskjell mellom individer med nedsatt nyrefunksjon og friske forsøkspersoner.

Misbruk

For å unngå å ødelegge tablettenes depotegenskaper, skal Tanonalla ikke deles, knuses eller tygges, da dette medfører rask frisetting av virkestoffene.

10 mg/ 5 mg; 20 mg/10 mg; 30 mg/15 mg; 40 mg/20 mg:
kan deles i like doser.

I tillegg har nalokson langsommere eliminasjonshastighet når det administreres intranasalt. Begge egenskaper medfører at misbruk av Tanonalla ikke vil ha tilsiktet effekt. Hos oksykodonavhengige rotter førte intravenøs administrasjon av oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid i forholdet 2:1 til abstinenssymptomer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen data fra studier av reproduksjonstoksisitet av kombinasjonen oksykodon og nalokson.

Studier med enkeltkomponentene viste at oksykodon ikke påvirket fertilitet eller tidlig embryoutvikling hos hann- og hunnrotter ved doser inntil 8 mg/kg/døgn og ikke induserte misdannelser hos rotter ved doser inntil 8 mg/kg/døgn eller hos kaniner ved doser inntil 125 mg/kg/døgn. Hos kaniner ble det imidlertid observert en doserelatert økning i utviklingsavvik (økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler, ekstra ribbenpar) når individuelle fostre ble brukt ved statistisk analyse. Når disse parametrene ble statistisk vurdert med hensyn til kull, var kun forekomst av 27 presakrale ryggvirvler økt og kun i gruppen med 125 mg/kg, et dosenivå som ga alvorlige farmakotoksiske effekter hos drektige dyr. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter var kroppsvekt hos F1 lavere ved 6 mg/kg/døgn sammenlignet med kroppsvekt i kontrollgruppen ved doser som reduserte mordyrets vekt og fødeinntak (NOAEL 2 mg/kg kroppsvekt). Det var ingen effekter på fysiske, refleksologiske eller sensoriske utviklingsparametre eller på atferds- eller reproduksjonsindikatorer. Standardstudier av reproduksjonstoksisitet viste at en høy oral naloksondose ikke var teratogen og/eller embryo/fostertoksiske, og ikke påvirket perinatal/postnatal utvikling. I svært høye doser (800 mg/kg/døgn) ga nalokson økt ungedød i umiddelbar post-partumperiode ved doser som ga signifikant toksisitet hos mordyret (f.eks. vekttap, krampes). Hos overlevende unger ble det imidlertid ikke observert effekter på utvikling eller atferd.

Langtidsstudier av karsinogenitet med oksykodon/nalokson i kombinasjon eller oksykodon alene er ikke utført. Det er utført en 24 måneders studie av oral karsinogenitet hos rotter med naloksondoser inntil 100 mg/kg/døgn. Resultatene indikerer at nalokson ikke er karsinogent ved disse betingelser.

Oksykodon og nalokson alene viser klastogent potensiale *in vitro*. Det er imidlertid ikke sett tilsvarende effekter *in vivo*, selv ved toksiske doser. Resultatene indikerer at man med god sikkerhet kan utelukke mutagen risiko for mennesker ved terapeutiske konsentrasjoner av oksykodon/nalokson.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tanonalla 5 mg/2,5 mg depottablett

Tablettkjerne:

Polyvinylacetat

Povidon K30

Natriumlaurylsulfat

Silika, kolloidal vannfri

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

Tanonalla 10 mg/5 mg depottablett

Tablettkjerne:

Polyvinylacetat

Povidon K30

Natriumlaurylsulfat
Silika, kollodial vannfri
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Rødt jernoksid (E172)

Tanonalla 20 mg/10 mg depottablett

Tablettkjerne:
Polyvinylacetat
Povidon K30
Natriumlaurylsulfat
Silika, kollodial vannfri
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum

Tanonalla 30 mg/15 mg depottablett

Tablettkjerne:
Polyvinylacetat
Povidon K30
Natriumlaurylsulfat
Silika, kollodial vannfri
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Gult jernoksid (E172)

Tanonalla 40 mg/20 mg depottablett

Tablettkjerne:
Polyvinylacetat
Povidon K30
Natriumlaurylsulfat
Silika, kollodial vannfri

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet etter første åpning av boksen: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Boks:
Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister
Barnesikker aluminium/PVC/PE/PVDC perforert endoseblister der tabletten trykkes ut.
Barnesikker aluminium/PVC/PE/PVDC perforert endoseblister med bakside som kan rives av.
Barnesikker aluminium/PVC/PE/PVDC blister.

Boks
HDPE-boks med barnesikker, forseglet skrukork av PP.

Pakningsstørrelser
Endoseblister: 10x1 (sykehuspakning), 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1 og 100x1 depottabletter.

Blister: 28, 56 og 84 depottabletter.

Boks: 50 og 100 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13800, 20-13801, 20-13802, 20-13803, 20-13804

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.05.2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2024