

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tanonalla 5 mg/2,5 mg forðatöflur.
Tanonalla 10 mg/5 mg forðatöflur.
Tanonalla 20 mg/10 mg forðatöflur.
Tanonalla 40 mg/20 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

5 mg/2,5 mg:

Hver forðatafla inniheldur 5 mg af oxýkódonhýdróklóríði (jafngildir 4,5 mg af oxýkódoni) og 2,5 mg af naloxónhýdróklóríði (sem 2,74 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhydrati, sem jafngildir 2,25 mg af naloxóni).

10 mg/5 mg:

Hver forðatafla inniheldur 10 mg af oxýkódonhýdróklóríði (jafngildir 9 mg af oxýkódoni) og 5 mg af naloxónhýdróklóríði (sem 5,45 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhydrati, sem jafngildir 4,5 mg af naloxóni).

20 mg/10 mg:

Hver forðatafla inniheldur 20 mg af oxýkódonhýdróklóríði (jafngildir 18 mg af oxýkódoni) og 10 mg af naloxónhýdróklóríði (sem 10,9 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhydrati, sem jafngildir 9 mg af naloxóni).

40 mg/20 mg:

Hver forðatafla inniheldur 40 mg af oxýkódonhýdróklóríði (jafngildir 36 mg af oxýkódoni) og 20 mg af naloxónhýdróklóríði (sem 21,8 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhydrati, sem jafngildir 18 mg af naloxóni).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

5 mg/2,5 mg:

Hvít, kringlótt, tvíkúpt forðatafla sem er 4,7 mm í þvermál og 2,9-3,9 mm að hæð.

10 mg/5 mg:

Bleik, ílöng, tvíkúpt forðatafla með deiliskoru á báðum hliðum sem er 10,2 mm að lengd, 4,7 mm að breidd og 3,0-4,0 mm að hæð. Töflunni má skipta í jafna skammta.

20 mg/10 mg:

Hvít, ílöng, tvíkúpt forðatafla með deiliskoru á báðum hliðum sem er 11,2 mm að lengd, 5,2 mm að breidd og 3,3-4,3 mm að hæð. Töflunni má skipta í jafna skammta.

40 mg/20 mg:

Bleik, ílöng, tvíkúpt forðatafla með deiliskoru á báðum hliðum sem er 14,2 mm að lengd, 6,7 mm að breidd og 3,6-4,6 mm að hæð. Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Miklir verkir sem ekki næst nægileg stjórn á nema með ópíóíð verkjalyfjum.

Annar valkostur til meðferðar við einkennum hjá sjúklingum með alvarlegt eða mjög alvarlegt fótaóeirðarheilkenni, þegar meðferð með dópamínvirkum lyfjum hefur brugðist.

Ópíóíð mótlyfinu naloxóni er bætt í til að vinna gegn hægðatregðu af völdum ópíóíða með því að blokkja verkun oxýkódons við ópíóíð viðtaka staðbundið í þörmum.

Tanonalla er ætlað fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Verkjastilling

Virkni Tanonalla við verkjastillingu er sambærileg við forðalyfjaform oxýkódonhýdróklóríðs.

Skammtinn á að laga að því hversu miklir verkirnir eru og hve næmur hver sjúklingur er. Tanonalla á að gefa eins og hér segir nema því sé ávísað á annan hátt:

Fullorðnir

Venjulegur upphafsskammtur fyrir sjúklinga sem ekki hafa fengið ópíóíða áður er 10 mg/5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði á 12 klukkustunda fresti.

Gefa má sjúklingum sem nú þegar fá ópíóíða stærri upphafsskammta af Tanonalla og ræðst það af fyrri reynslu þeirra af ópíóíðum.

Tanonalla 5 mg/2,5 mg er ætlað til skammtastillingar þegar ópíóíðmeðferð er hafin og við aðlögun á einstaklingsbundnum skammti.

Hámarksdagsskammtur Tanonalla er 160 mg af oxýkódonhýdróklóríði og 80 mg af naloxónhýdróklóríði. Hámarksdagsskammt á eingöngu að gefa sjúklingum sem áður hafa fengið stöðugan daglegan viðhaldsskammt, en eru farnir að þurfa á stærri skammti að halda. Sýna á sérstaka aðgæslu ef íhugað er að stækka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með væga skerðingu á lifrarástarfsemi. Hjá sjúklingum sem þurfa stærri skammta á að íhuga að gefa til viðbótar oxýkódonhýdróklóríð forðalyf með sama tíma milli skammta, að teknu tilliti til 400 mg hámarksdagsskammts af oxýkódonhýdróklóríð forðalyfi. Sé gefinn viðbótarskammtur af oxýkódonhýdróklóríði getur það dregið úr jákvæðum áhrifum naloxónhýdróklóríðs á þarmastarfsemi.

Eftir algjöra stöðvun á meðferð með oxýkódoni/naloxóni og skipti yfir í annan ópíóíða í kjölfarið má búast við að þarmastarfsemi versni.

Sumir sjúklingar sem taka þessar forðatöflur samkvæmt reglulegri tímaáætlun þurfa skjótverkandi verkjalyf sem hjálparmeðferð við bráðaverkjum. Tanonalla er forðalyfjaform og því ekki ætlað til meðferðar við bráðaverkjum. Til meðferðar við bráðaverkjum á einn skammtur af hjálparmeðferð að vera um einn sjötti hluti sambærilegs dagsskammts af oxýkódonhýdróklóríði. Ef þörf er fyrir meira en tvo bráðaskammta á dag er það vanalega vísbending um að aðlaga þurfi skammtinn af Tanonalla upp á við. Þessa aðlögun á að gera á 1-2 daga fresti með 5 mg/2,5 mg tvisvar sinnum á dag eða ef þurfa þykir 10 mg/5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði þar til skammtur er orðinn stöðugur. Markmiðið er að koma á sértækum skammti fyrir hvern sjúkling um sig tvisvar sinnum á dag sem viðheldur nægri verkjastillingu og lágmarksnotkun bráðalyfja svo lengi sem þörf er fyrir verkjameðferð.

Tanonalla er tekið í ákvörðuðum skammti tvisvar sinnum á dag í samræmi við ákveðna tímatöflu. Þótt samstillt skömmtun (sami skammtur að kvöldi og að morgni) samkvæmt ákveðinni tímatöflu (á 12 klukkustunda fresti) eigi vel við flesta sjúklinga, getur verið að sumum sjúklingum henti mismunandi skömmtun sem sniðin er að verkjum þeirra, en slíkt fer eftir verkjum hvers og eins. Almennt gildir að velja á minnsta skammt sem virkar.

Hjá sjúklingum sem eru ekki með krabbameinstengda verki er yfirleitt nóg að gefa dagsskammta sem nema allt að 40 mg/20 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði, en þörf getur verið á stærri skömmtum.

Ef skammtar í þessum styrkleika eru ekki raunhæfir/nothæfir, eru fáanlegir aðrir styrkleikar af þessu lyfi.

Fótaóeirðarheilkenni

Tanonalla er ætlað sjúklingum sem hafa haft fótaóeirðarheilkenni í a.m.k. 6 mánuði. Einkenni fótaóeirðar þurfa að vera til staðar daglega og að degi til (a.m.k. 4 daga í viku). Nota á Tanonalla eftir að fyrri meðferð með dópamínvirkum lyfjum hefur brugðist. Meðferð með dópamínvirkum lyfjum er talin hafa brugðist ef svörun í upphafi er ófullnægjandi, ef svörun hefur orðið ófullnægjandi með tímanum, ef einkenni aukast eða ef lyfið þolist ekki ásættanlega þrátt fyrir að skammtar séu fullnægjandi. Fyrri meðferð með a.m.k. einu dópamínvirku lyfi þarf yfirleitt að hafa staðið í 4 vikur. Ef dópamínvirka lyfið þolist ekki ásættanlega getur skemmri tími verið fullnægjandi.

Skammtinn á að laga að næmi hvers sjúklings.

Meðferð með oxýkódoni/naloxóni hjá sjúklingum með fótaóeirðarheilkenni á að fara fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð við fótaóeirðarheilkenni.

Tanonalla á að gefa eins og hér segir nema því sé ávísað á annan hátt:

Fullorðnir

Venjulegur upphafsskammtur er 5 mg/2,5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði á 12 klukkustunda fresti.

Ef þörf er á stórum skömmtum er ráðlagt að stilla skammta vikulega. Meðal dagsskammtur í lykilorannsókninni var 20 mg/10 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði.

Sumir sjúklingar geta haft hag af stærri dagsskömmtum, allt að 60 mg/30 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði að hámarki.

Tanonalla er tekið í ákvörðuðum skammti tvisvar á dag í samræmi við ákveðna tímatöflu. Þótt samstillt skömmtun (sami skammtur að kvöldi og að morgni) samkvæmt ákveðinni tímatöflu (á 12 klukkustunda fresti) eigi vel við flesta sjúklinga, getur verið að sumum sjúklingum henti mismunandi skömmtun sem sniðin er að hverjum og einum, en slíkt fer eftir ástandi hvers og eins. Almennt gildir að velja á minnsta skammt sem virkar.

Ef skammtar í þessum styrkleika eru ekki raunhæfir/nothæfir, eru fáanlegir aðrir styrkleikar af þessu lyfi.

Verkjastilling/fótaóeirðarheilkenni

Aldraðir

Eins og á við um yngri sjúklinga á að laga skammtinn að því hversu miklir verkirnir eru eða einkennum fótaóeirðarheilkennis og hve næmur hver sjúklingur er.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Í klínískri rannsókn var sýnt fram á að plasmabéttni oxýkódons jafnt sem naloxóns er hækkuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þetta átti enn frekar við um naloxónþéttni en oxýkódonþéttni (sjá kafla 5.2). Ekki er enn vitað um klínískt gildi hlutfallslega mikillar útsetningar fyrir naloxóni hjá

sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar oxýkódon/naloxón er gefið sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Tanonalla er ekki ætlað sjúklingum með miðlungi mikla eða mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í klínískri rannsókn var sýnt fram á að plasmabéttni oxýkódons jafnt sem naloxóns er hækkuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Þetta átti enn frekar við um naloxónþéttni en oxýkódonþéttni. Ekki er enn vitað um klínískt gildi hlutfallslega mikillar útsetningar fyrir naloxóni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar oxýkódon/naloxón er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tanonalla hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Forðatöflunar á að taka í fyrirfram ákveðnum skammti tvisvar á dag samkvæmt fastri tímaáætlun.

Forðatöflunar má taka með eða án matar.

5 mg/2,5 mg:

Tanonalla skal gleypa í heilu lagi með nægum vökva og ekki má skipta töflunum, brjóta þær, tyggja eða mylja (sjá kafla 4.4).

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg og 40 mg/20 mg:

Töflunni má skipta í jafna skammta. Tanonalla skal gleypa með nægum vökva og ekki má brjóta töflunar, tyggja þær eða mylja (sjá kafla 4.4).

Meðferðarmarkmið og meðferðarlok (Verkjastilling)

Áður en meðferð með Tanonalla er hafin eiga lækni og sjúklingur að koma sér saman um meðferðaráætlun, þar á meðal meðferðarlengd og meðferðarmarkmið, og áætlun um lok meðferðar í samræmi við leiðbeiningar um verkjastillingu. Meðan á meðferð stendur eiga lækni og sjúklingur að vera reglulega í sambandi til að meta þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga lok meðferðar og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur meðferð með oxýkódoni getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni. Ef fullnægjandi verkjastillingu er ekki náð á að íhuga líkur á ofursársaukanæmi, þoli og versnun undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4).

Tímalengd notkunar

Tanonalla á ekki að gefa lengur en brýna nauðsyn ber til.

Fótaóeirðarheilkenni

Leggja á klínískt mat á sjúklinga sem fá meðferð með Tanonalla a.m.k. á þriggja mánaða fresti. Ekki á að halda meðferð áfram nema talið sé að Tanonalla hafi tilætluð áhrif og ávinningur vegi þyngra en aukaverkanir og hugsanleg skaðleg áhrif hjá hverjum sjúklingi. Áður en meðferð við fótaóeirðarheilkenni er haldið áfram umfram 1 ár á að íhuga að minnka skammta af Tanonalla smám saman á u.þ.b. einni viku, til að ganga úr skugga um hvort þörf er á áframhaldandi meðferð með Tanonalla.

Þegar sjúklingur þarf ekki lengur ópíóíðmeðferð er ráðlegt að minnka skammt smám saman á u.þ.b. einni viku til að draga úr hættu á fráhrarfseinkennum (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Alvarleg öndunarbæling með súrefnisskorti og/eða koltvísýringshækkun (hypercapnia)

- Alvarleg langvarandi lungnateppa
- Hægri hjartabilun (cor pulmonale)
- Alvarlegur astmi
- Þarmalömun sem er ekki af völdum ópíóíða
- Miðlungi mikil eða alvarlega skert lifrarstarfsemi

Að auki fyrir fótaóeirðarheilkenni:

- Saga um misnotkun ópíóíðlyfja

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta verður varúðar þegar oxýkódon/naloxón er gefið sjúklingum með:

- alvarlega skerta öndunarstarfsemi
- kæfisvefn
- samhliða notkun lyfja sem bæla miðtaugakerfið (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.5)
- samhliða notkun MAO hemla (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.5)
- þol, líkamlega ávanabindingu eða fráhrarf (sjá hér fyrir neðan)
- andlega ávanabindingu [fikn], misnotkunarmynstur eða sögu um misnotkun lyfja og/eða áfengis (sjá hér fyrir neðan)
- aldraðir eða lasburða
- höfuðáverka (vegna hættu á auknum innankúpuþrýstingi)
- flogaveiki eða tilhneigingu til krampa
- lágþrýsting
- háþrýsting
- brisbólgu
- vægt skerta lifrarstarfsemi
- skerta nýrnastarfsemi
- þarmalömun af völdum ópíóíða
- slímbjúg (myxedema)
- skjaldvakabrest
- Addisonsveiki (nýrnahettubarkarbilun)
- stækkaðan blöðruhálskirtil
- eitrunargeðrof
- áfengissýki
- titurvillu (delirium tremens)
- gallsteinaveiki
- fyrirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóma

Öndunarbæling

Aðalhættan við ofnotkun ópíóíða er öndunarbæling.

Svefntengdir öndunarkvillar

Lyfið getur valdið svefntengdum öndunarkvillum, þ.m.t. kæfisvefni af miðlægum toga (central sleep apnoea) og svefntengdum súrefnisskort. Notkun ópíóíða eykur hættu á kæfisvefni af miðlægum toga með skammtaháðum hætti. Íhuga á að minnka heildarskammta af ópíóíðum hjá sjúklingum sem greinast með kæfisvefn af miðlægum toga.

Hætta við samhliðanotkun slævandi lyfja, svo sem benzódíazepína eða skyldra lyfja

Samhliðanotkun oxýkódons/naloxóns og slævandi lyfja, svo sem benzódíazepínlyfja eða skyldra lyfja, getur valdið slævingu, öndunarbælingu, dáí og dauða. Vegna þessarar áhættu á ekki að ávísa lyfinu samhliða þessum slævandi lyfjum nema handa sjúklingum þar sem önnur meðferð er ekki möguleg. Ef ákveðið er að ávísa oxýkódoni/naloxóni samhliða slævandi lyfjum á að nota minnsta skammt sem hefur tilætluð áhrif og í eins skamman meðferðartíma og mögulegt er.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna öndunarbælingar og slævingar. Í því tilliti er eindregið ráðlagt að upplýsa sjúklinga og umönnunaraðila þeirra um að þeir þurfi að fylgjast með þessum einkennum (sjá kafla 4.5).

MAO hemlar

Gæta verður varúðar við gjöf Tanonalla handa sjúklingum sem taka MAO hemla eða sem hafa notað MAO hemla á síðustu tveimur vikum.

Gæta skal varúðar þegar sjúklingar með fótaóeirðarheilkenni, sem einnig eru með kæfisvefnshéilkenni, eru meðhöndlaðir með oxýkódoni/naloxóni vegna aukinnar hættu á öndunarbælingu. Engin gögn liggja fyrir um þessa áhættu, vegna þess að sjúklingar með kæfisvefnshéilkenni voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Einnig skal gæta varúðar þegar oxýkódon/naloxón er gefið sjúklingum með væga skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi. Einkum þurfa læknar að fylgjast vel með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Niðurgangur

Niðurgangur getur hugsanlega stafað af naloxóni.

Ópíóíðafíkn (opioid use disorder (OUD)) (misnotkun og ávanabinding)

Þol og líkamleg og/eða andleg ávanabinding getur myndast við endurtekna gjöf ópíóíða eins og oxýkódons. Endurtekin notkun Tanonalla getur leitt til ópíóíðafíknar. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættu á ópíóíðafíkn. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun Tanonalla getur valdið ofskömmtun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð með Tanonalla er hafin og meðan á henni stendur skal samið við sjúklinga um meðferðarmarkmið og áætlun um að hætta meðferð (sjá kafla 4.2). Fyrir meðferð og meðan á henni stendur á einnig að upplýsa sjúklinga um hættu á ópíóíðafíkn og einkenni hennar. Ef þessi einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækinn.

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til teikna um sækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðafíknar.

Meðferð hætt og fráhrarfsheilkenni.

Langvarandi notkun á oxýkódoni/naloxóni getur leitt til líkamlegrar ávanabindingar.

Fráhrarfseinkenni geta komið fram ef meðferð er skyndilega hætt. Ef ekki er lengur þörf fyrir meðferð með oxýkódoni/naloxóni, getur verið ráðlegt að draga smám saman úr dagsskammti til að koma í veg fyrir fráhrarfsheilkenni (sjá kafla 4.2).

Tanonalla hentar ekki til meðferðar við fráhrarfseinkennum.

Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun oxýkódons/naloxóns til langtíma meðferðar við fótaóeirðarheilkenni umfram 1 ár (sjá kafla 4.2).

5 mg/2,5 mg:

Til þess að skerða ekki forðaeiginleika forðataflnanna má hvorki skipta þeim, brjóta, tyggja né mylja. Ef forðatöflurnar eru brotnar, tuggðar eða muldar til þess að auðvelda inntöku, verður losun virku efnanna hraðari og hugsanlega frásogast banvænn skammtur af oxýkódoni (sjá kafla 4.9).

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg og 40 mg/20 mg:

Töflunni má skipta í jafna skammta. Hins vegar til þess að skerða ekki forðaeiginleika forðataflnanna má hvorki brjóta þær meira, tryggja né mylja. Ef forðatöflurnar eru brotnar, tuggðar eða muldar til þess að auðvelda inntöku, verður losun virku efnanna hraðari og hugsanlega frásogast banvænn skammtur af oxýkódoni (sjá kafla 4.9).

Tómar skeljar (töflur) geta sést í hægðum.

Sjúklingar sem fundið hafa fyrir svefndrunga og/eða sofnað skyndilega eiga ekki að aka eða stjórna vélum. Einnig er hægt að íhuga að minnka skammta eða hætta meðferðinni. Vegna hugsanlegra samlegðaráhrifa er ráðlagt að gæta varúðar þegar sjúklingar taka önnur róandi lyf ásamt oxýkódoni/naloxóni (sjá kafla 4.5 og 4.7).

Áfengi

Samhliðanotkun áfengis og Tanonalla getur aukið aukaverkanir af völdum Tanonalla; forðast skal samhliðanotkun.

Börn

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á öryggi og verkun oxýkódons/naloxóns hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára. Því er ekki mælt með notkun þess fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára.

Krabbamein

Engin klínísk reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með krabbameinager í lífhimnu (peritoneal carcinomatosis) eða með þrengsli í kviðarholi vegna langt gengins krabbameins í meltingarvegi og grindarholi. Því er ekki mælt með notkun oxýkódons/naloxóns hjá þessum hópi.

Skurðaðgerðir

Ekki er mælt með notkun oxýkódons/naloxóns fyrir aðgerð eða á fyrstu 12-24 klukkustundunum eftir aðgerð. Nákvæm tímasetning fyrir að hefja oxýkódon/naloxón meðferð eftir aðgerð er háð ítarlegu mati á áhættu gegn ávinningi fyrir hvern einstakan sjúkling. Einnig fer það eftir gerð og umfangi aðgerðar, svæfingaradferð sem valin er, öðrum lyfjum sem eru notuð og ástandi sjúklingsins.

Misnotkun

Sterklega er varað við misnotkun Tanonalla hjá þeim sem eru háðir fíkniefnum.

Ef einstaklingar sem eru háðir ópíóíðörvum eins og heróíni, morfíni eða metadóni misnota oxýkódon/naloxón með inndælingu, notkun í nef eða til inntöku má búast við að það kalli fram veruleg fráhrarfseinkenni – vegna ópíóíðviðtakablokkandi áhrifa naloxóns – eða magni fráhrarfseinkenni sem þegar eru til staðar (sjá kafla 4.9).

Töflurnar eru eingöngu ætlaðar til inntöku. Búast má við að misnotkun með inndælingu á innihaldsefnum forðatöflunnar (einkum talkúmi) geti valdið staðbundnu vefjadrepi og holdgunarhnútum í lungum eða öðrum alvarlegum, hugsanlega lífshættulegum aukaverkunum.

Áhrif á innkirtlakerfið

Ópíóíðar, svo sem oxýkódon, geta haft áhrif á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu-öxulinn eða undirstúku-heiladinguls-kynkirtla-öxulinn. Meðal breytinga sem vart getur orðið við eru hækkað gildi prólaktíns í sermi og lækkuð gildi kortisóls og testósteróns í plasma. Klínísk einkenni geta komið fram vegna þessara hormónabreytinga.

Langvarandi meðferð

Hjá sjúklingum í langvarandi ópíóíðameðferð geta í byrjun komið fram fráhrarfseinkenni eða niðurgangur þegar skipt er yfir á oxýkódon/naloxón.

Ofursársaukanæmi

Ofursársaukanæmi sem svarar ekki frekari skammtaaukningu á oxýkódoni getur komið fyrir, einkum ef skammtar eru stórir. Nauðsynlegt getur reynst að minnka skammt oxýkódons eða skipta um ópíóíða.

Lifur og gall

Oxýkódon getur valdið starfstruflun og krampa í hringvöðva gallrásar (Sphincter of Oddi) og eykur þar með hættu á einkennum í gallgöngum og brisbólgu. Því verður að gæta varúðar við gjöf oxýkódóns/naloxóns hjá sjúklingum með brisbólgu og sjúkdóma í gallgöngum.

Lyfjamisnotkun

Íþróttamenn verða að gera sér grein fyrir að þetta lyf getur leitt til jákvæðrar niðurstöðu á lyfjaprófum. Notkun Tanonalla sem fíkniefnis getur stefnt heilsunni í hættu.

Tanonalla inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri forðatöflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Slævandi lyf, svo sem benzódíazepínlyf eða skyld lyf:

Samhliðanotkun ópíóíða og slævandi lyfja, svo sem benzódíazepínlyfja eða skyldra lyfja, eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dáí og dauða, vegna bælandi samlegðaráhrifa á miðtaugakerfið.

Takmarka á skammtastærð og meðferðarlengd við samhliðanotkun (sjá kafla 4.4).

Meðal lyfja sem bæla miðtaugakerfið eru meðal annars, en einskorðast ekki við: aðrir ópíóíðar, gabapentínóíðar eins og pregabalin, kvíðastillandi lyf, svefnlyf, slævandi lyf (þ.m.t. benzódíazepínlyf), þunglyndislyf, geðrofslyf, andhistamín og lyf gegn ógleði.

Gæta verður varúðar við gjöf Tanonalla handa sjúklingum sem taka MAO hemla eða sem hafa notað MAO hemla á síðustu tveimur vikum.

Samhliða gjöf oxýkódóns með andkólínvirkum lyfjum eða lyfjum með andkólínverkun (t.d. þríhringlaga geðdeyfðarlyf, andhistamínlyf, geðrofslyf, vöðvaslakandi lyf, parkinsonslyf) getur valdið auknum andkólínvirkum aukaverkunum.

Samhliðanotkun oxýkódóns með lyfjum sem hafa áhrif á serótónín, svo sem sértækum serótónín endurupptökuhemli (SSRI) eða serótónín-noradrenalin endurupptökuhemli (SNRI) getur valdið eiturverkun serótóníns. Einkenni eiturverkunar serótóníns geta meðal annars verið breyting á hugarástandi (t.d. æsingur, ofskynjanir, dá), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability) (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð (t.d. ofviðbrögð, skert samhæfing, stífni) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Nota skal oxýkódon af varúð og það getur þurft að minnka skammtinn hjá sjúklingum sem nota þessi lyf.

Áfengi getur aukið lyfhrif Tanonalla; forðast skal samhliðanotkun.

Klínískt marktækar breytingar á INR (International Normalized Ratio, eða Quick-value) í báðar áttir hafa komið fram hjá einstaklingum ef oxýkódon og kúmarín segavarnarlyf eru gefin samhliða.

Oxýkódon er einkum umbrotið af CYP3A4 og að hluta til af CYP2D6 (sjá kafla 5.2). Ýmis lyf sem gefin eru samhliða og fæðuefni geta hamlað eða örvað virkni þessara efnaskiptaleiða. Hugsanlegt er að breyta þurfi skömmtum Tanonalla til samræmis við það.

CYP3A4 hemlar, svo sem makrólíð sýklalyf (t.d. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azól sveppalyf (t.d. ketókónazól, vorikónazól, itrakónazól, posakónazól), próteasahemlar (t.d. ritonavír, indinavír, nelfinavír, sakvinavír), cimetidín og greipaldinsafi geta valdið minnkaðri úthreinsun oxýkódóns, sem getur leitt til aukinnar þéttni oxýkódóns í plasma. Hugsanlegt er að minnka þurfi skammta Tanonalla og stilla þá aftur.

CYP3A4 virkjar, eins og rifampicín, carbamazepín, fenýtóín og jóhannesarjurt, geta virkjað umbrot oxýkódóns og valdið aukinni úthreinsun þess, sem leiðir til minnkaðrar þéttni oxýkódóns í plasma.

Ráðlagt er að gæta varúðar og gæti reynst nauðsynlegt að stilla skammta frekar til að ná viðunandi stjórn á einkennum.

Fræðilega séð gætu lyf sem hamla virkni CYP2D6, svo sem paroxetín, flúoxetín og kínidín, valdið minnkaðri úthreinsun oxýkódons, sem gæti leitt til aukinnar þéttni oxýkódons í plasma. Samhliðagjöf CYP2D6 hemla hafði hvorki marktæk áhrif á brotthvarf oxýkódons né áhrif á lyfhrif oxýkódons.

Umbrotsrannsóknir *in vitro* gefa til kynna að ekki sé að vænta neinna milliverkana sem hafa klíniska þýðingu milli oxýkódons og naloxóns. Hverfandi líkur eru á milliverkunum sem skipta klínisku máli milli paracetamóls, acetylsalicýlsýru eða naltrexóns og samsetningarinnar oxýkódons og naloxóns við meðferðarþéttni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um notkun oxýkódons/naloxóns á meðgöngu og í fæðingu. Í takmörkuðum klínískum upplýsingum um notkun oxýkódons á meðgöngu hjá mönnum eru engar vísbendingar um aukna hættu á meðfæddum frávikum. Ekki liggja fyrir fullnægjandi klínískar upplýsingar um notkun naloxóns á meðgöngu. Þó eru altæk áhrif naloxóns á konurnar eftir notkun tiltölulega lítil (sjá kafla 5.2).

Bæði oxýkódon og naloxón fara yfir fylgju. Dýrarannsóknir hafa ekki verið gerðar á oxýkódoni og naloxóni í samsetningu (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir á oxýkódoni eða naloxóni þegar þau eru gefin ein sér hafa ekki leitt í ljós nein vansköpunaráhrif eða eiturvekanir á fósturvísa.

Langtímagjöf oxýkódons á meðgöngu getur valdið fráhrarfseinkennum hjá nýburanum. Sé oxýkódon gefið í fæðingu getur það valdið öndunarbælingu hjá nýburanum.

Tanonalla á ekki að nota á meðgöngu, nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir ófætt barnið eða nýburann.

Brjóstgjöf

Oxýkódon berst í brjóstamjólk. Milli mjólkur og plasma mældist 3,4:1 þéttnihlutfall og oxýkódonáhrif á brjóstmylkinginn eru því hugsanleg. Ekki er vitað hvort naloxón berst einnig í brjóstamjólk. Þó eru gildi naloxóns í líkamanum mjög lág eftir notkun Tanonalla (sjá kafla 5.2).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn, einkum eftir að móðirin hefur tekið inn marga skammta af Tanonalla.

Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Tanonalla stendur.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif oxýkódons eða naloxóns á frjósemi hjá mönnum. Hjá rottum sáust engin áhrif á mökun eða frjósemi við meðferð með Tanonalla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Oxýkódon/naloxón hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Líkur á þessu eru mestar við upphaf meðferðar með Tanonalla, eftir aukningu skammta eða ef breytt er um lyf og ef Tanonalla er notað með öðrum lyfjum sem hafa bælandi verkun á miðtaugakerfið. Ekki er víst að takmarkanir séu nauðsynlegar hjá sjúklingum í jafnvægi á viðeigandi skammti. Því eiga sjúklingar að ráðfæra sig við lækinn um hæfni til akstur eða notkunar véla.

Gefa á sjúklingum sem fá Tanonalla og finna fyrir svefndruna og/eða hafa sofnað skyndilega fyrir mæli um að aka hvorki né aðhafast neitt þar sem skert árvekni getur skapað þeim eða öðrum hættu á alvarlegum slysum eða dauða (t.d. stjórna vélum) þar til slík endurtekin tilvik og svefndruni koma ekki lengur fram (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi tíðniflokkun liggur til grundvallar við mat á aukaverkunum:

Mjög algengar	≥1/10
Algengar	≥1/100 til <1/10
Sjaldgæfar	≥1/1.000 til <1/100
Mjög sjaldgæfar	≥1/10.000 til <1/1.000
Koma örsjaldan fyrir	<1/10.000
Tíðni ekki þekkt	ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir við verkjameðferð

Flokkun eftir líffærum MedDRA	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		Ofnæmi		
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst allt upp í lysterleysi			
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Óeðlilegar hugsanir Kvíði Ruglástand Þunglyndi Skert kynhvöt Taugaveiklun Eirðarleysi	Ávanabinding	Sældarvilla Ofskynjanir Martraðir Árásarhneigð
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur Svefnrungi	Krampar ¹ Athyglisröskun Truflað bragðskyn Talörðugleikar Yfirlið Skjálfti Svefnhöfgi		Náladofi Slæving
Augu		Sjónskerðing		
Eyru og vöfundarhús	Svimi			
Hjarta		Hjartaöng ² Hjartsláttarónot	Hraðtaktur	
Æðar	Hitaþot	Lækkaður blóðþrýstingur Hækkaður blóðþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði Nefrennsli Hósti	Geispi	Öndunarbæling Kæfisvefnshéilkenni (central sleep apnoea syndrome)

Flokkun eftir líffærum MedDRA	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Kviðverkir Hægðatregða Niðurgangur Munnþurrkur Meltingartruflanir Uppköst Ógleði Vindgangur	Þaninn kviður	Tannkvilli	Ropi
Lifur og gall		Hækkuð gildi lifrarendíma Gallkeisa		
Húð og undirhúð	Kláði Húðviðbrögð Ofsvitnun			
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvakrampar Vöðvakippir Vöðvaverkir		
Nýru og þvaggfæri		Bráð þvagglátsþörf		Þvaggteppa
Æxlunarfæri og brjóst				Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi Þreyta	Lyfjafrávarfs- heilkenni Verkur fyrir brjósti Hrollur Vanlíðan Verkur Bjúgur í útlimum Þorsti		
Rannsóknaniðurstöður		Minnkuð líkamsþyngd	Aukin líkamsþyngd	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Áverkar eftir slys		

¹ Einkum hjá sjúklingum með flogaveiki eða tilhneigingu til að fá krampa

² Einkum hjá sjúklingum með sögu um kransæðasjúkdóm

Að auki eru þekktar eftirfarandi aukaverkanir af virka efninu oxýkódonhýdróklóríði

Vegna lyfjafræðilegra eiginleika sinna getur oxýkódonhýdróklóríð valdið öndunarþvingu, sjáaldursþrengingu, berkjukrampa og krampa í sléttum vöðvum og jafnframt bælt hóstavíðbragð.

Flokkun eftir líffærum MedDRA	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Áblástur	
Önæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring		Vessaþurrð	Aukin matarlyst	

Flokkun eftir líffærum MedDRA	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Geðræn valdamál	Geðsveiflur og persónuleika-breyting Minnkuð virkni Skynhreyfiofirkni	Æsingur Breytingar á skynjun (t.d. raunveruleikafirring)		
Taugakerfi		Skert einbeiting Mígreni Aukin vöðvaspenna Ósjálfráðir vöðvakippir Snertiskynsminnkun Samhæfingar-truflanir		Ofursársaukanæmi
Eyru og vöfundarhús		Heyrnarskerðing		
Æðar		Æðavíkkun		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Raddtruflun		
Meltingarfæri	Hiksti	Kyngingartregða Garnastífla Munnsár Munnbólga	Sortusaur Tannholds-blæðing	Tannáta
Lifur og gall				Gallteppa Röskun á starfsemi hringvöðva gallrásar (Sphincter of Oddi)
Húð og undirhúð		Húðþurrkur	Ofsakláði	
Nýru og þvægfæri	Þvæglátstregða			
Æxlunarfæri og brjóst		Vanstarfsemi kynkirtla		Tíðateppa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bjúgur Lyfjapól		Fráhvarfsheilkenni hjá nýburum

Aukaverkanir við meðferð við fótaóeirðarheilkenni

Hér fyrir neðan eru taldar upp aukaverkanir sem sást við notkun oxýkódons/naloxóns í 12 vikna slembiraðaðri klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem alls 150 sjúklingar fengu oxýkódon/naloxón í skömmtum á bilinu 10 mg/5 mg til 80 mg/40 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði, en 154 sjúklingar fengu lyfleysu. Aukaverkanir sem tengjast notkun oxýkódons/naloxóns við verkjum en ekki varð vart við í rannsókninni á notkun lyfsins við fótaóeirðarheilkenni eru einnig taldar upp, en tíðni þeirra gefin sem ekki þekkt.

Flokkun eftir líffærum MedDRA	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi				Ofnæmi
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst allt upp í lystarleysi		
Geðræn valdamál		Svefnleysi Þunglyndi	Minnkuð kynlöngun Svefnköst	Óeðlilegar hugsanir Kvíði Ruglástand Taugaveiklun Eirðarleysi Sældarvilla Ofskynjanir Martraðir Árásarhneigð Ávanabinding
Taugakerfi	Höfuðverkur Svefnrungi	Sundl Athyglisröskun Skjálfti Náladofi	Truflað bragðskyn	Krampar ¹ Slæving Talörðugleikar Yfirlið Svefnhöfgi (lethargy)
Augu		Sjónskerðing		
Eyru og vöfundarhús		Svimi		
Hjarta				Hjartaöng ² Hjartsláttarónot Hraðsláttur
Æðar		Hitapot Lækkaður blóðþrýstingur Hækkaður blóðþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Mæði	Hósti Nefrennsli Öndunarbæling Geispi
Meltingarfæri	Hægðatregða Ógleði	Kviðverkir Munnþurrkur Uppköst	Vindgangur	Þaninn kviður Niðurgangur Meltingartruflanir Ropi Tannkvilli
Lifur og gall		Hækkuð gildi lifrarensíma ³		Gallkveisa
Húð og undirhúð	Ofsvitnun	Kláði Húðviðbrögð		
Stoðkerfi og bandvefur				Vöðvakrampar Vöðvakippir Vöðvaverkir
Nýru og þvaggfæri				Bráð þvagliáspörf Þvagteppa
Æxlunarfæri og brjóst			Stinningarvandamál	

Flokkun eftir líffærum MedDRA	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Verkur fyrir brjósti Hrollur Þorsti Verkur	Lyfjafráhvarfs-einkenni Bjúgur í útlimum	Vanlíðan Þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður				Minnkuð líkamsþyngd Aukin líkamsþyngd
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Áverkar eftir slys	

¹ Einkum hjá sjúklingum með flogaveiki eða tilhneigingu til að fá krampa

² Einkum hjá sjúklingum með sögu um kransæðasjúkdóm

³ Hækkað gildi alanín aminótransferasa, hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa

Lyfjaávanir

Endurtekin notkun Tanonalla getur leitt til lyfjaávana, jafnvel við meðferðarskammta. Hætta á lyfjaávana getur verið breytileg og háð einstaklingsbundnum áhættuþáttum, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni eitrunar

Eftir því hver saga sjúklings er, kemur ofskömmun oxýkódons/naloxóns í ljós með einkennum sem annaðhvort oxýkódon (ópíóíðviðtakaörvi) eða naloxón (ópíóíðviðtakablokki) kalla fram.

Einkenni oxýkódonofskömmunar eru sjáaldursþrenging, öndunarbæling, svefndrungi sem ágerist í hálfðvala, vöðvaslekja, hægtaktur og lágþrýstingur. Dauðadá, lungnabjúgur sem er ekki af völdum hjartabilunar og blóðrásarbilun geta komið fram í alvarlegri tilvikum og geta valdið dauða. Innlyksuheilabólga vegna eitrunar hefur komið fram við ofskömmun

Einkenni naloxónofskömmunar einnar sér eru ósennileg.

Meðferð við eitrun

Fráhvarfseinkenni vegna ofskömmunar naloxóns á að meðhöndla eftir einkennum undir nákvæmu eftirliti.

Klínísk einkenni sem gefa til kynna oxýkódonofskömmun má meðhöndla með því að gefa ópíóíðblokka (t.d. naloxónhýdróklóríð 0,4-2 mg í bláæð). Gjöfina á að endurtaka með 2-3 mínútna millibili í samræmi við klíníska þörf. Einnig er hægt að nota innrennsli með 2 mg af naloxónhýdróklóríði í 500 ml af 0,9% natríumklóríði eða 5% dextrósa (0,004 mg/ml af naloxóni). Innrennslishraðinn á að fara eftir fyrri stöku skömmtum (bolus) sem gefnir hafa verið og svörun sjúklings.

Íhuga má magaskolun.

Stuðningsaðgerðir (öndunarvél, súrefni, æðaprengjandi lyf og vökvainnrennsli) á að viðhafa eftir þörfum til að meðhöndla það lost sem fylgir slíkri ofskömmun. Hjartastopp eða hjartsláttartruflanir geta kallað á hjartahnoð eða hjartastillingu. Nota skal öndunarvél ef þurfa þykir. Viðhalda skal vökva- og blóðsaltgildum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, ópíóíðar, náttúrulegir ópíumalkalóíðar, ATC-flokkur: N02AA55.

Verkunarháttur

Oxýkódon og naloxón eru með sækni í kappa, mú og delta ópíataviðtaka í heila, mænu og útlægum líffærum (t.d. þörmum). Oxýkódon verkar sem ópíóíðviðtakaörvi við þessa viðtaka og binst innrænum ópíóíðviðtökum í miðtaugakerfi. Á hinn bóginn er naloxón hreinn blokki sem verkar á allar gerðir ópíóíðviðtaka.

Lyfhrif

Vegna greinilegra umbrota við fyrstu umferð í gegnum lífur er aðgengi naloxóns við gjöf til inntöku <3% og því eru altæk áhrif í líkamanum sem skipta klínísku máli ólíkleg. Vegna staðbundinnar samkeppnisblokkunar naloxóns í þörmum á ópíóíðviðtakastýrð oxýkódonáhrif, dregur naloxón úr þeim truflunum á þarmastarfsemi sem einkenna meðferð með ópíóíðum.

Verkun og öryggi

Sjá kafla 4.4 varðandi áhrif ópíóíða á innkirtla.

Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á mismunandi áhrif náttúrulegra ópíóíða á ýmsa hluta ónæmiskerfisins. Ekki er vitað um klínískt vægi þessara niðurstaðna. Ekki er vitað hvort oxýkódon, sem er hálsamtengdur ópíóíði, hefur svipuð áhrif á ónæmiskerfið og náttúrulegir ópíóíðar.

Verkjastilling

Í 12 vikna samhliða, tvíblindri rannsókn á 322 sjúklingum með hægðatregðu af völdum ópíóíða höfðu sjúklingar sem fengu oxýkódonhýdróklóríð/naloxónhýdróklóríð að meðaltali einar aukalega algjörlega sjálfkrafa hægðir (án hægðalyfja) í síðustu viku meðferðarinnar samanborið við sjúklinga sem héldu áfram að nota svipaða skammta af oxýkódonhýdróklóríð forðatöflum ($p < 0,0001$). Notkun hægðalyfja á fyrstu fjórum vikunum var marktækt minni hjá hópnum sem fékk oxýkódon/naloxón en hjá hópnum á einlyfja meðferð með oxýkódoni (31% á móti 55% hjá hvorum hóp um sig, $p < 0,0001$). Sýnt var fram á svipaðar niðurstöður í rannsókn á 265 sjúklingum án krabbameins þar sem daglegir skammtar af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði sem námu frá 60 mg/30 mg að 80 mg/40 mg voru bornir saman við oxýkódonhýdróklóríð einlyfjameðferð á sama skammtabili.

Fótaóeirðarheilkenni

Í 12 vikna tvíblindri rannsókn á virkni voru 150 sjúklingar með alvarlegt eða mjög alvarlegt fótaóeirðarheilkenni af ókunnum orsökum meðhöndlaðir með oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði. Alvarlegt heilkenni er skilgreint sem IRLS stig á bilinu 21 til 30 og mjög alvarlegt heilkenni er skilgreint sem IRLS stig á bilinu 31 til 40. Í samanburði við lyfleysu sýndu sjúklingar tölfræðilega marktækar framfarir í meðalskori samkvæmt IRLS-kvarðanum allan meðferðartímann, sem hafði klíníska þýðingu, og hafði meðalskor samkvæmt IRLS lækkað um 5,9 stig borið saman við lyfleysu í viku 12 (að því gefnu að áhrif hjá þeim sjúklingum sem hættu þátttöku í rannsókninni væru svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu). Sýnt var fram á virkni lyfsins þegar í 1. viku meðferðar. Svipaðar niðurstöður fengust hvað varðar bata á einkennum fótaóeirðarheilkennis (mæld með RLS-6-kvarðanum), lífsgæði samkvæmt QoL-RLS-spurningalistanum, svefngæði (mæld með MOS-svefnkvarðanum) og hlutfall sjúklinga sem fóru í sjúkdómshlé samkvæmt IRLS-kvarðanum. Versnun einkenna var ekki staðfest hjá neinum sjúklingi meðan á rannsókninni stóð.

5.2 Lyfjahvörf

Oxýkódonhýdróklóríð

Frásog

Algjört aðgengi oxýkódons er hátt og nemur allt að 87% eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Eftir frásog dreifist oxýkódon um allan líkamann. Um 45% eru bundin próteinum í plasma. Oxýkódon fer yfir fylgju og greinist í brjóstamjólki.

Umbrot

Oxýkódon umbrotnar í þörmum og lifur í noroxýkódon og oxýmorfón og ýmsar glúkúróníð afleiður. Noroxýkódon, oxýmorfón og noroxýmorfón myndast fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins. Kínídín dregur úr myndun oxýmorfóns hjá mönnum án þess að hafa nein veruleg áhrif á lyfhrif oxýkódons. Þáttur umbrotsefna í heildarlyfhrifum er óverulegur.

Brotthvarf

Oxýkódon og umbrotsefni þess skiljast bæði út í þvagi og saur.

Naloxónhýdróklóríð

Frásog

Eftir gjöf til inntöku er aðgengi naloxóns í líkamanum mjög lítið, <3%.

Dreifing

Naloxón fer yfir í fylgju. Ekki er vitað hvort naloxón berst einnig í brjóstamjólki.

Umbrot og brotthvarf

Eftir inndælingu er helmingunartími í plasma um ein klukkustund. Tímalengd verkunar fer eftir skammti og íkomuleið og standa áhrifin lengur við gjöf í vöðva en í bláæð. Það umbrotnar í lifur og skilst út í þvagi. Helstu umbrotsefni eru naloxón glúkúróníð, 6β-naloxól og glúkúróníð þess.

Oxýkódonhýdróklóríð/naloxónhýdróklóríð samsetning (Tanonalla)

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lyfjahvarfaeiginleikar oxýkódons úr Tanonalla jafngilda lyfjahvarfaeiginleikum oxýkódonhýdróklóríð forðataflna sem gefnar eru með naloxónhýdróklóríð forðatöflum.

Allir styrkleikar Tanonalla eru víxlanlegir.

Eftir inntöku á hámarksskammti oxýkódonhýdróklóríðs/naloxónhýdróklóríðs hjá heilbrigðum þátttakendum er plasmabættni naloxóns svo lág að ekki er hægt að gera lyfjahvarfagreiningu. Til þess að gera lyfjahvarfagreiningu er notað naloxón-3-glúkúróníð til staðgengilsviðmiðunar vegna þess að plasmabættni þess er nógu há til mælinga.

Að loknum fituríkum morgunverði var hvort um sig, aðgengi og hámarksplasmabættni (C_{max}) oxýkódons, aukið um 16% og 30% að meðaltali samanborið við gjöf á fastandi maga. Var þetta ekki talið hafa klínískt vægi og því má taka Tanonalla forðatöflur með eða án matar (sjá kafla 4.2).

In vitro rannsóknir á lyfjaumbrotum hafa gefið til kynna að milliverkanir við oxýkódonhýdróklóríð/naloxónhýdróklóríð sem skipta klínísku máli séu ólíklegar.

Aldraðir

Oxýkódon

Varðandi AUC_t fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 118% (90% öryggisbil: 103; 135) hjá öldruðum samanborið við yngri sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 114% (90% öryggisbil: 102; 127). Hvað varðar C_{min} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 128% (90% öryggisbil: 107; 152).

Naloxón

Varðandi AUC_{τ} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 182% (90% öryggisbil: 123; 270) hjá öldruðum samanborið við yngri sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{\max} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 173% (90% öryggisbil: 107; 280). Hvað varðar C_{\min} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 317% (90% öryggisbil: 142; 708).

Naloxón-3-glúkúróníð

Varðandi AUC_{τ} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 128% (90% öryggisbil: 113; 147) hjá öldruðum samanborið við yngri sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{\max} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 127% (90% öryggisbil: 112, 144). Hvað varðar C_{\min} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 125% (90% öryggisbil: 105; 148).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Oxýkódon

Varðandi AUC_{INF} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 143% (90% öryggisbil: 111; 184), 319% (90% öryggisbil: 248; 411) og 310% (90% öryggisbil: 241; 398) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{\max} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 120% (90% öryggisbil: 99; 144), 201% (90% öryggisbil: 166; 242) og 191% (90% öryggisbil: 158; 231) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar $t_{1/2Z}$ fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 108% (90% öryggisbil: 70; 146), 176% (90% öryggisbil: 138; 215) og 183% (90% öryggisbil: 145; 221) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Naloxón

Varðandi AUC_t fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 411% (90% öryggisbil: 152; 1112), 11518% (90% öryggisbil: 4259; 31149) og 10666% (90% öryggisbil: 3944; 28847) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{\max} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 193% (90% öryggisbil: 115; 324), 5292% (90% öryggisbil: 3148; 8896) og 5252% (90% öryggisbil: 3124; 8830) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Vegna ónógra, fyrirliggjandi upplýsinga var ekki reiknað út $t_{1/2Z}$ og samsvarandi AUC_{INF} fyrir naloxón. Samanburður á aðgengi fyrir naloxón var því byggður á AUC_t gildum.

Naloxón-3-glúkúróníð

Varðandi AUC_{INF} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 157% (90% öryggisbil: 89; 279), 128% (90% öryggisbil: 72; 227) og 125% (90% öryggisbil: 71; 222) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{\max} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 141% (90% öryggisbil: 100; 197), 118% (90% öryggisbil: 84; 166) og lækkun í 98% (90% öryggisbil: 70; 137) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar $t_{1/2Z}$ fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 117% (90% öryggisbil: 72; 161), lækkun í 77% (90% öryggisbil: 32; 121) og lækkun í 94% (90% öryggisbil: 49; 139) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Oxýkódon

Varðandi AUC_{INF} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 153% (90% öryggisbil: 130; 182), 166% (90% öryggisbil: 140; 196) og 224% (90% öryggisbil: 190; 266) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{\max} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 110% (90% öryggisbil: 94; 129), 135% (90% öryggisbil: 115; 159) og 167% (90% öryggisbil: 142; 196) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar $t_{1/2Z}$ fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 149%, 123% og 142% hjá hverjum um

sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða

Naloxón

Varðandi AUC_t fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 2850% (90% öryggisbil: 369; 22042), 3910% (90% öryggisbil: 506; 30243) og 7612% (90% öryggisbil: 984; 58871) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 1076% (90% öryggisbil: 154; 7502), 858% (90% öryggisbil: 123; 5981) og 1675% (90% öryggisbil: 240; 11676) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Vegna ónógra, fyrirliggjandi upplýsinga var ekki reiknað út $t_{1/2Z}$ og samsvarandi AUC_{INF} fyrir naloxón. Samanburður á aðgengi fyrir naloxón var því byggður á AUC_t gildum. Það gæti hafa haft áhrif á hlutföllin að ekki var hægt að auðkenna að fullu naloxóngildi í plasma hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Naloxón-3-glúkúróníð

Hvað varðar AUC_{INF} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 220% (90% öryggisbil: 148; 327), 370% (90% öryggisbil: 249; 550) og 525% (90% öryggisbil: 354; 781) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 148% (90% öryggisbil: 110; 197), 202% (90% öryggisbil: 151; 271) og 239% (90% öryggisbil: 179; 320) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar $t_{1/2Z}$ fyrir naloxón-3-glúkúróníð var að meðaltali enginn marktækur munur á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum.

Misnotkun

Til þess að skemma ekki forðaeiginleika Tanonalla forðataflnanna má hvorki brjóta þær, mylja né tyggja þar sem þá verður losun virku efnanna hröð.

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

Þó má skipta töflunum í jafna skammta.

Auk þess er brotthvarfshraði naloxóns minni þegar það er gefið um nef. Báðir eiginleikar þýða að misnotkun Tanonalla mun ekki hafa tilætluð áhrif. Hjá rottum sem háðar voru oxýkódoni leiddi gjöf í bláæð í hlutföllunum 2:1 til fráhrarfseinkenna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar upplýsingar liggja fyrir úr rannsóknum á samsetningu oxýkódons og naloxóns varðandi eiturverkanir á æxlun. Rannsóknir á hvorum efnisþættinum fyrir sig sýndu að oxýkódon hafði engin áhrif á frjósemi og þroska snemma á fósturvísastigi hjá karl- og kvenrottum í skömmtum sem námu allt að 8 mg/kg líkamsþyngdar og að það olli engum vansköpunum hjá rottum í skömmtum sem námu allt að 8 mg/kg hjá rottum og 125 mg/kg líkamsþyngdar hjá kaninum. Hjá kaninum varð þó vart við skammtaháða aukningu á þroskabreytingum þegar einstök fóstur voru notuð við tölfraðilegt mat (aukin tíðni 27 hryggjarliða ofan við spjaldbein og aukapör rifbeina). Þegar þessar breytur voru metnar tölfraðilega með því að nota öll dýr úr goti var aðeins um að ræða tíðniaukningu á 27 hryggjarliðum ofan við spjaldbein og aðeins hjá hópnum sem fékk 125 mg/kg, en við þann skammt komu fram alvarleg lyfjaeiturfraðileg áhrif hjá ungafullu dýrunum. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum var F1 líkamsþyngd minni hjá þeim sem fengu 6 mg/kg/dag samanborið við líkamsþyngd samanburðarhóps við skammta sem drógu úr þyngd móðurdýrs og fæðuneyslu (NOAEL 2 mg/kg líkamsþyngdar). Hvorki komu fram áhrif á líkams-, viðbragða- og skynþroskabreytur né á hegðunar- og æxlunarbreytur. Hefðbundnar rannsóknir á eituráhrifum á æxlun eftir gjöf til inntöku sem gerðar voru á naloxóni sýna að við stóra skammta til inntöku er naloxón ekki vansköpunarvaldur og/eða með eiturverkun á fósturvísu/fóstur og hefur ekki áhrif á þroska við og eftir got. Í mjög stórum skömmtum (800 mg/kg/dag) olli naloxón auknum dauðsföllum hjá afkvæmum rétt eftir got í skömmtum sem ollu marktækum eiturverkunum á móðurdýr hjá rottum (t.d. þyngdartapi, krömpum). Þó varð ekki vart við nein áhrif á þroska eða hegðun hjá þeim afkvæmum sem lifðu.

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum oxýkódons/naloxóns í samsetningu hafa ekki verið gerðar. Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í 2 ára rannsókn á inndælingu í maga (oral gavage) hjá Sprague-Dawley rottum. Oxýkódon jók ekki tíðni æxla hjá karlkyns eða kvenkyns rottum í skömmtum sem námu allt að 6 mg/kg/dag. Skammtastærð var takmörkuð af lyfjafræðilegum óþíóíðaáhrifum oxýkódons.

Gerð var 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldi áhrifum naloxóns til inntöku hjá rottum og námu skammtar allt að 100 mg/kg/dag og 6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum naloxóns hjá TgrasH2 músum og námu skammtar allt að 200 mg/kg/dag. Niðurstöður beggja rannsóknanna benda til þess að naloxón sé ekki krabbameinsvaldandi við þessi skilyrði.

Oxýkódon og naloxón geta verið litningasundrandi (clastogenic) sitt í hvoru lagi í *in vitro* prófum. Þó varð ekki vart við svipuð áhrif við *in vivo* skilyrði, jafnvel við eitrunarskammta. Niðurstöðurnar gefa til kynna að nokkuð víst sé að útiloka megi stökkbreytingarhættu oxýkódons/naloxóns fyrir menn í meðferðarþéttni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Pólývínýl asetat

Póvidón K30

Natríum laurílsúlfat

Vatnsfrí kísilkvoða

Örkristallaður sellulósi

Magnesíumsterat

Töfluhúð

5 mg/2,5 mg; 20 mg/10 mg:

Pólývínýlalkóhól

Títantvíoxíð (E 171)

Makrógól 3350

Talkúm

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

Pólývínýlalkóhól

Títantvíoxíð (E 171)

Makrógól 3350

Talkúm

Rautt járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir að glasið er fyrst rofið:

3 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Dynnur:

Geymið við lægri hita en 25°C.

Glös:

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur:

Ál/PVC/PE/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur, með barnaöryggi, til að þrýsta úr.

Ál/PVC/PE/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur, með barnaöryggi, þar sem efri hlutanum er flett af.

Ál/PVC/PE/PVDC þynnur með barnaöryggi.

Glas:

Háþéttni pólýetýlen (HDPE) glös með innsigliðu skrúfloki með barnaöryggi úr pólýprópýleni (PP).

Pakkningastærðir:

Stakskammtaþynnur: 10x1 (sjúkrahúspakkning), 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1, 100x1 forðatöflur.

Þynnur: 28, 56 og 84 forðatöflur.

Glös: 50 og 100 forðatöflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 København S

Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/21/006/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. maí 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. nóvember 2025.